




OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25817

To cite this version:

Hoyez, Marie . *Infection à Encephalitozoon cuniculi chez le lapin : synthèse bibliographique et état des connaissances*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 130 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

ANNEE 2019 THESE : 2019 – TOU 3 – 4108

INFECTION A *ENCEPHALITOZON CUNICULI* CHEZ LE LAPIN : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ETAT DES CONNAISSANCES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Marie HOYEZ

Née, le 28 Mars 1993 à Seclin (59)

Directeur de thèse : Mr Stéphane BERTAGNOLI

JURY

PRESIDENT :
Mr Christophe PASQUIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEURS :
Mr Stéphane BERTAGNOLI
Mr Guillaume LE LOC'H

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*
Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christophe PASQUIER

Doyen de la Faculté – Université Paul Sabatier

Faculté de sciences pharmaceutiques

Qui m’a fait l’honneur d’accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages respectueux.

À Monsieur le Professeur Stéphane BERTAGNOLI

Professeur de classe exceptionnelle de l’École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie infectieuse

Pour avoir accepté de m’encadrer et de me guider durant la préparation de cette thèse,
pour sa disponibilité, sa réactivité et sa gentillesse,
Sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Guillaume LE LOC’H

Maître de conférences à l’École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine zoologique et santé de la faune sauvage

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, pour avoir m’avoir grandement
aidée dans la recherche de ce sujet de thèse,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	15
INTRODUCTION	19
I. LE PARASITE ENCEPHALITOOZON CUNICULI	21
1. CLASSIFICATION.....	21
2. MORPHOLOGIE.....	23
3. CYCLE	24
3.1. Phase infectieuse	24
3.1.1. <i>Activation et augmentation de pression au sein de la spore</i>	<i>25</i>
3.1.2. <i>Éversion du tube polaire et passage du sporoplasme vers la cellule hôte.....</i>	<i>26</i>
3.2. La vacuole parasitophore.....	29
3.2.1. <i>Import d'énergie</i>	<i>30</i>
3.2.2. <i>Phase proliférative : mérogonie.....</i>	<i>31</i>
3.2.3. <i>Phase de différenciation : sporogonie.....</i>	<i>32</i>
II. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION	34
1. EPIDEMIOLOGIE.....	34
1.1. Prévalence d' <i>Encephalitozoon cuniculi</i> chez le lapin.....	34
1.2. Facteurs prédisposants.....	36
1.2.1. Sexe.....	36
1.2.2. Âge	36
1.2.3. Race	36

1.2.4.	<i>Mode de vie et alimentation</i>	37
2.	MODE DE TRANSMISSION	38
2.1.	Transmission horizontale	38
2.1.1.	<i>Inoculation et dissémination dans l'organisme</i>	38
2.1.2.	<i>Excrétion des spores d'Encephalitozoon cuniculi</i>	39
2.2.	Transmission verticale.....	39
3.	INVASION DE L'ORGANISME ET DISSEMINATION	40
4.	REPOSE IMMUNITAIRE	41
4.1.	Rôle de l'immunité à médiation cellulaire	41
4.1.1.	<i>Le rôle des cytokines</i>	42
4.1.1.1.	Les cytokines Th1.....	42
4.1.1.2.	Les cytokines Th2.....	42
4.1.2.	<i>Modulation de l'apoptose</i>	44
4.1.3.	<i>Types de lymphocytes T induits</i>	44
4.2.	Réponse des lymphocytes T CD8+	45
4.2.1.	<i>Régulation des lymphocytes T CD8+</i>	45
4.2.1.1.	Rôle des lymphocytes CD4+	45
4.2.1.2.	Rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$	46
4.2.1.3.	Rôle des cellules présentatrices d'antigènes	46
4.3.	Rôle de l'immunité à médiation humorale	48
5.	AUTRES ESPECES CIBLES ET POTENTIEL ZOONOTIQUE	48
5.1.	Plusieurs souches d' <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	48
5.2.	<i>Encephalitozoon cuniculi</i> chez les autres espèces	49
5.2.1.	<i>Encephalitozoon cuniculi</i> chez les autres animaux	49
5.2.2.	<i>Encephalitozoon cuniculi</i> chez l'Homme	50

III.	L'ENCEPHALITOOZONOSE CHEZ LE LAPIN.....	52
1.	ALTERATIONS TISSULAIRES CAUSEES PAR <i>ENCEPHALITOZOOM CUNICULI</i>	52
1.1.	Lésions du tissu nerveux.....	52
1.2.	Lésions rénales	53
1.3.	Lésions oculaires.....	54
1.4.	Autres lésions	55
2.	TABLEAU CLINIQUE DE L'ENCEPHALITOOZONOSE	56
2.1.	Signes cliniques associés à la forme neurologique	56
2.2.	Signes cliniques associés à la forme rénale.....	58
2.3.	Signes cliniques associés à la forme oculaire	58
3.	PRONOSTIC	60
4.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	61
4.1.	Diagnostic différentiel de la forme neurologique	61
4.1.1.	<i>Otite moyenne ou interne</i>	61
4.1.2.	<i>Méningoencéphalite bactérienne</i>	62
4.1.3.	<i>Infections parasitaires</i>	63
4.1.3.1.	La toxoplasmose	63
4.1.3.2.	Larva migrans cérébrale de <i>Baylisascaris procyonis</i>	64
4.1.3.3.	Otite externe à <i>Psoroptes cuniculi</i>	64
4.1.4.	<i>Affections virales</i>	64
4.1.5.	<i>Masse intracrânienne</i>	65
4.1.6.	<i>Traumatisme</i>	65
4.1.7.	<i>Coup de chaleur</i>	66
4.1.8.	<i>Intoxication</i>	66
4.1.9.	<i>Autres causes possibles</i>	66
4.2.	Diagnostic différentiel de la forme rénale	67

4.3.	Diagnostic différentiel de la forme oculaire.....	67
IV.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	68
1.	DIFFICULTE DU DIAGNOSTIC ANTE MORTEM	68
2.	SEROLOGIE	68
2.1.	La cinétique des anticorps dirigés contre <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	69
2.2.	Différentes méthodes de détection des anticorps IgG	69
2.3.	Interprétation d'une analyse sérologique.....	70
2.3.1.	<i>Interprétation d'un test sérologique positif IgG</i>	<i>70</i>
2.3.2.	<i>Interprétation d'un test sérologique négatif.....</i>	<i>73</i>
2.3.3.	<i>Intérêt de la recherche des anticorps IgM.....</i>	<i>74</i>
3.	DETECTION DES SPORES.....	75
3.1.	Détection des spores dans les fluides corporels	75
3.2.	Mise en évidence histopathologique.....	77
3.2.1.	<i>Histologie.....</i>	<i>77</i>
3.2.1.1.	Modifications histologiques de l'encéphale	77
3.2.1.2.	Modifications histologiques des reins	78
3.2.1.3.	Modifications histologiques de l'œil.....	78
3.2.2.	<i>Localisation des spores d'Encephalitozoon cuniculi.....</i>	<i>78</i>
3.2.2.1.	Lors d'infection transmise horizontalement.....	78
3.2.2.2.	Cas particulier de la transmission verticale.....	79
3.2.3.	<i>Observation des spores d'Encephalitozoon cuniculi</i>	<i>79</i>
3.2.3.1.	A l'aide d'un microscope optique	79
3.2.3.2.	A l'aide d'un microscope électronique à transmission	85
4.	AMPLIFICATION PAR PCR.....	85
4.1.	PCR sur tissus infectés	86

4.2.	PCR sur liquide cébrospinal (LCS).....	86
4.3.	PCR sur urine	87
5.	AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES POSSIBLES	88
5.1.	Détection d'anticorps dans les urines	88
5.2.	Électrophorèse des protéines	88
5.3.	Protéine C-réactive.....	89
5.4.	Analyses complémentaires	89
5.5.	Imagerie.....	89
V.	TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE	90
1.	TRAITEMENT.....	90
1.1.	Traitement étiologique.....	91
1.1.1.	<i>Études in vitro</i>	91
1.1.2.	<i>Les benzimidazoles</i>	91
1.1.2.1.	Albendazole	91
1.1.2.2.	Fenbendazole.....	92
1.1.2.3.	Oxibendazole	93
1.2.	Traitement symptomatique.....	94
1.2.1.	<i>Traitement anti-inflammatoire</i>	94
1.2.1.1.	Une utilisation controversée	94
1.2.1.2.	Corticothérapie	95
1.2.1.3.	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	96
1.3.	Traitement adapté aux troubles nerveux	97
1.3.1.	<i>Benzodiazépines</i>	97
1.3.2.	<i>Physiothérapie</i>	98
1.3.3.	<i>Nursing</i>	99

1.3.3.1. Adaptation de l'environnement	99
1.3.3.2. Prise alimentaire.....	100
1.3.4. <i>Traitement des éventuelles autres causes de syndrome vestibulaire</i>	101
1.4. Traitement en cas de troubles rénaux	101
1.5. Prise en charge adaptée en cas d'atteinte oculaire	102
1.5.1. <i>Traitement conservateur</i>	102
1.5.2. <i>Traitement chirurgical</i>	102
2. PROPHYLAXIE.....	103
2.1. Prophylaxie sanitaire	103
2.2. Prophylaxie médicale	103
2.3. En pratique	104
CONCLUSION	106
RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES	110

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une spore de microsporidie	24
Figure 2 : Observation du tube polaire de spores d' <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	27
Figure 3 : Transfert du sporoplasme lors de l'invasion de la cellule hôte par <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	28
Figure 4 : Vacuole parasitophore comportant des spores et sporontes d' <i>Encephalitozoon cuniculi</i> et dont la membrane est bordée d'un anneau de mérontes	30
Figure 5 : Schéma récapitulatif de l'infection d'une cellule hôte suivie de la mérogonie et de la sporogonie	32
Figure 6 : Activation et rôle des lymphocytes T CD8+ dans la réponse immunitaire contre les microsporidies...	47
Figure 7 : Rein à la surface irrégulière et piquetée associée à une infection par <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	54
Figure 8 : Cataracte chez un lapin infecté par <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	55
Figure 9 : Lapin présentant une tête penchée, principal signe clinique neurologique de l'encéphalitozoonose	57
Figure 10 : Lapin présentant une uvéite phacoclastique associée à une infection par <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	59
Figure 11 : Lapin présentant une uvéite phacoclastique associée à une infection par <i>Encephalitozoon cuniculi</i> associée à une hyperhémie conjonctivale	60
Figure 12 : Schéma récapitulatif de la marche à suivre en cas de test séropositif	72
Figure 13 : Schéma récapitulatif de la marche à suivre en cas de test séronégatif	74
Figure 14 : Observation de microsporidies dans des échantillons de fécès au microscope optique, deux types de colorations.....	77
Figure 15 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration de trichrome modifiée	83
Figure 16 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration au calcofluor-white	83
Figure 17 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration de Gram	83
Figure 18 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration trichrome de Masson	83
Figure 19 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration de Van Gieson.....	84
Figure 20 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration de Luna	84
Figure 21 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration bleue rapide de Luxol	84
Figure 22 : Tissu rénal de lapin infecté par <i>E. cuniculi</i> , coloration à l'hématoxyline et à l'éosine	84
Figure 23 : Spore d' <i>Encephalitozoon cuniculi</i> observée au microscope électronique à transmission	85

Figure 24 : Aménagement d'un enclos de lapin souffrant de syndrome vestibulaire	99
--	-----------

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Aperçu global de la séroprévalence d' <i>Encephalitozoon cuniculi</i> chez les lapins de compagnie et les lapins d'élevage	34
Tableau 2 : Pourcentage de lapins séropositifs à <i>Encephalitozoon cuniculi</i> en fonction de leurs signes cliniques pour 3 études.....	71
Tableau 3 : Synthèse des caractéristiques des colorations utilisées dans la détection histologique des microsporidies	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CIA : Carbon Immunoassay

CRP : Protéine C-Réactive

E. cuniculi : *Encephalitozoon cuniculi*

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue, soit tissu lymphoïde associé au tube digestif

HHV : Human HerpesVirus

HSP : Heat Shock Protein, soit protéine de choc thermique

IFAT : Indirect Fluorescence Antibody Test

IFI : Immunofluorescence Indirecte

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

NF : Numération Formule

NK : Natural Killer, soit tueur naturel

PAS : Periodic Acid Schiff

PCR : Polymerase Chain Reaction, soit réaction en chaîne par polymérase

SCID mouse : Severe Combined Immunodeficiency mouse, soit souris immunodéficiente ou souris humanisée

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Unités du système international

cm : centimètre

kDa : kilodalton

kg : kilogramme

L : litre

Mb : mégabase

mg : milligramme

min : minute

mL : millilitre

mm : millimètre

S : indice de sédimentation de Sverberg

INTRODUCTION

Encephalitozoon cuniculi est une microsporidie, parasite intracellulaire obligatoire qui peut infecter diverses espèces de mammifères tels que les rongeurs, les lapins, les chevaux, les carnivores et l'Homme. Il a été décrit pour la première fois en 1922 dans une colonie de lapins de laboratoire atteints de paralysie par Wright et Craig (Wright, Craighead, 1922). Ce parasite pose problème par bien des aspects.

Tout d'abord, il a soulevé de nombreux débats quant à sa place dans la classification taxinomique. En premier lieu considéré comme une cellule procaryote de par ses caractéristiques morphologiques, *Encephalitozoon cuniculi* semble aujourd'hui trouver sa place dans le règne des *Fungi*.

D'un point de vue médical, les caractéristiques de l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* rendent son diagnostic difficile à réaliser. En effet, les signes cliniques sont variables, non pathognomoniques et peuvent apparaître des mois voire des années après l'inoculation. Un lapin infecté par *Encephalitozoon cuniculi* peut ne jamais présenter de symptômes tout comme succomber suite à l'apparition de signes cliniques neurologiques associés ou non à une défaillance rénale. Des lésions oculaires peuvent également être observées en cas d'infection par ce parasite. De plus, les examens complémentaires de base ne permettent généralement pas d'obtenir un diagnostic de certitude *ante mortem*. En pratique vétérinaire, l'encéphalitozoonose est une cause fréquente d'atteinte neurologique chez le lapin et pose problème de par la difficulté de son diagnostic et l'absence de protocole de traitement efficace à mettre en place. En effet, à ce jour, seules quelques études ont été réalisées dans le but de mettre en place des options thérapeutiques pour les animaux malades (Suter et al., 2001 ; Sieg et al., 2012).

Bien que détecté la plupart du temps chez le lapin, *Encephalitozoon cuniculi* peut infecter de nombreux autres mammifères, dont l'Homme chez qui le pathogène cause des infections de manière opportuniste, notamment chez les patients immunodéprimés. Le rôle de réservoir des animaux de compagnie n'est à ce jour pas prouvé.

Cette thèse a pour objectif de réaliser un état des connaissances sur *Encephalitozoon cuniculi*, ses modes de transmission, son potentiel zoonotique et

surtout les différentes caractéristiques de son infection chez le lapin, les méthodes diagnostiques à disposition des praticiens vétérinaires et les traitements envisageables afin de permettre un rétablissement optimal des animaux atteints.

I. LE PARASITE ENCEPHALITOZOOM CUNICULI

1. CLASSIFICATION

Encephalitozoon cuniculi est un pathogène microsporidien pouvant infecter diverses espèces de mammifères, Homme inclus (Künzel, Fisher, 2018). Le phylum Microspora compte environ 1300 espèces (160 genres) décrites dans le monde (Didier, Weiss, 2006). Cependant, cela ne représente probablement qu'une fraction de la diversité réelle des microsporidies car la plupart des lignées d'hôtes potentiels n'ont été que peu étudiées (Keeling, 2009). En effet, les microsporidies comptent parmi leurs hôtes non seulement des mammifères mais aussi des poissons et de nombreux invertébrés, la plupart d'entre elles infectant les arthropodes (Keeling, 2009 ; Didier et al., 2000). Seules 15 espèces de microsporidies sont aujourd'hui connues comme étant capables d'infecter les mammifères, *Encephalitozoon cuniculi* en fait partie (Didier et al., 2000).

Le génome d'*Encephalitozoon cuniculi* a pu être entièrement séquencé et montre une compaction importante du matériel génétique avec un génome de seulement 2,9 Mb, plus petit que la plupart des génomes bactériens (Katinka et al., 2001 ; Biderre et al., 1995 ; Bohne et al., 2011). Cette compaction est notamment permise par la réduction de l'espace inter-génique et par la petite taille des protéines en comparaison à celles des eucaryotes (Katinka et al., 2001).

Récemment classées dans le règne des *Fungi* (« champignons »), l'origine phylogénétique des microsporidies a longtemps fait débat. Elles possèdent en effet des caractéristiques qui les rendent difficiles à comparer à d'autres types d'organismes.

A l'origine, les microsporidies étaient considérées comme faisant partie des cellules eucaryotes les plus anciennes car elles ne possèdent pas de mitochondries, ni d'appareil de Golgi classique ou de peroxyosome, ce qui rend leur structure similaire à celle des procaryotes (Keeling, 2009 ; Künzel, Fisher, 2018 ; Franzen, 2004). Certaines de leurs caractéristiques, communes aux procaryotes, telles que la petite taille de leur génome et leurs ribosomes de 70S ont appuyé l'idée que les microsporidies étaient des organismes primitifs (Gill, Fast, 2006). Pour ces raisons, les

microsporidies furent un moment considérées comme faisant partie du règne des archézoaires, regroupant les protistes supposés primitifs car dépourvus de mitochondries (Cavalier-Smith, 1991).

Depuis, des mitosomes (vestiges de mitochondries, de taille très réduite) ont été identifiés parmi les organites de ces cellules en nombre relativement abondant et sont maintenant un critère important de caractérisation de cet organisme (Didier, Weiss, 2006 ; Williams et al., 2002). La mise en évidence d'une protéine HSP70 dans le mitosome, habituellement liée au fonctionnement de la mitochondrie chez les mammifères et les levures, ainsi que l'identification de 5 gènes très probablement d'origine mitochondriale soutiennent l'idée que les microsporidies auraient en réalité évolué d'ancêtres qui possédaient des mitochondries (Hirt et al., 1997 ; Arisue et al., 2002 ; Germot et al., 1997 ; Katinka et al., 2001). Ainsi, les mitosomes des microsporidies seraient des dérivés de mitochondries, ne synthétisant pas d'ATP et ne comportant pas de génome, rendant les microsporidies entièrement dépendantes de leur cellule hôte (Keeling, 2009 ; Burri et al., 2006 ; Katinka et al., 2001).

Des analyses phylogénétiques de plusieurs séquences génétiques montrent une relation entre les microsporidies et les champignons, et plus spécifiquement aux clades Ascomycètes et basidiomycètes (Thomarat et al., 2004 ; Gill, Fast, 2006 ; Katinka et al., 2001). En effet, les microsporidies et les champignons possèdent plusieurs caractéristiques communes, dont la plus importante est leur capacité commune à produire des spores (Thomarat et al., 2004). De plus, les spores de microsporidies comportent des éléments en commun avec les champignons tels que des protéines fongiques (tréhalose, chitine) composant leur paroi et des alpha et bêta tubulines avec une composition proche des tubulines fongiques (Bohne et al., 2011 ; Thomarat et al., 2004). Même si ces caractéristiques ne sont pas exclusives aux champignons et aux microsporidies, elles soutiennent l'idée d'un lien très proche entre ces deux groupes (Thomarat et al., 2004).

Aujourd'hui, les microsporidies sont considérées comme étant hautement différenciées, très adaptées et sont des parasites spécialisés qui appartiennent au règne des *Fungi*. Leur relation exacte avec la branche des champignons reste cependant à déterminer (Didier, Weiss, 2006 ; Hirt et al., 1997 ; Keeling, 2009 ; Gill, Fast, 2006).

2. MORPHOLOGIE

Les microsporidies se développent uniquement en milieu intracellulaire et produisent des spores qui sont leur forme de résistance à l'environnement extérieur. Ces spores, mesurant 1,5 x 2,5 µm, sont protégées de l'environnement extérieur par une paroi comprenant une enveloppe externe (exospore) ondulée, dense aux électrons et composée de glycoprotéines, une enveloppe interne (endospore) transparente aux électrons, composée de polysaccharides et notamment de chitine et enfin une membrane plasmique interne à 3 couches (figure 1) (Franzen, Müller, et al., 2005 ; Bohne et al., 2000 ; Wasson, Peper, 2000 ; Didier et al., 2000). L'exospore comporte de plus des molécules de surface probablement impliquées dans l'initialisation du processus d'infection, impliquant alors une spécificité d'hôte et de tissus (Bohne et al., 2000). Une spore d'*Encephalitozoon cuniculi* peut ainsi survivre plus de 4 semaines dans l'environnement extérieur, à température ambiante (Harcourt-Brown, Holloway, 2003).

Ces spores, unicellulaires, contiennent un noyau central monocaryote, une vacuole postérieure, un appareil de Golgi atypique appelé polaroplaste et un disque d'ancrage en zone antérieure sur lequel se fixe une structure propre au microsporidies : le tube polaire (ou filament polaire) (figure 1) (Didier et al., 2000). Ce tube, composé de protéines, est enroulé en spirale à l'intérieur de la spore de son centre jusqu'à la région postérieure et est lié au disque d'ancrage (figure 1) (Bohne et al., 2011 ; Didier et al., 2000). Le tube polaire a un diamètre de 0,1 à 0,2mm et peut atteindre une longueur de 50 à 150 mm selon l'espèce de microsporidie (Peuvel et al., 2002). Il s'agit d'une structure clé utilisée dans l'identification de la spore (Didier et al., 2000). En effet, le nombre de spirales formées par le tube polaire au sein de la spore peut renseigner sur l'espèce observée. Les spores matures d'*Encephalitozoon cuniculi* comportent un tube polaire qui s'enroule 5 à 6 fois sur lui-même (Rodríguez-Tovar et al., 2017).

En plus d'être un élément de caractérisation d'espèce, le tube polaire joue un rôle primordial dans le mécanisme hautement spécialisé et unique en son genre d'invasion de cellules hôtes développé par les microsporidies. C'est en effet son extrusion qui permet au microsporidies d'infecter leur cellule hôte (Bohne et al., 2011 ; Xu, Weiss, 2005).

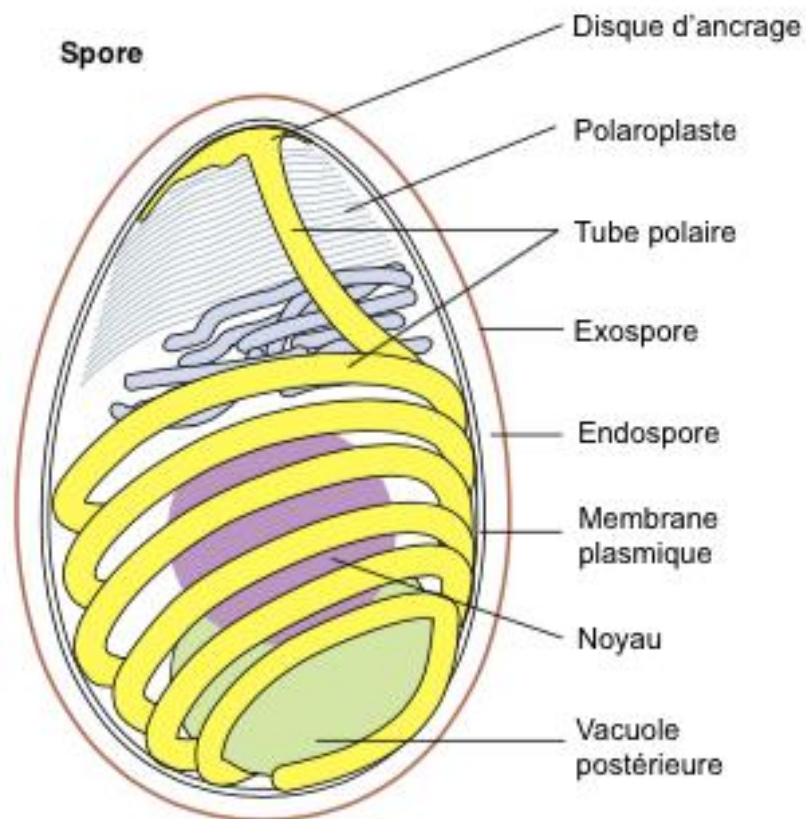


Figure 1: Schéma d'une spore de microsporidie (D'après Franzen, 2004)

3. CYCLE

3.1. Phase infectieuse

L'invasion d'une cellule hôte par une spore de microsporidie se déroule généralement en plusieurs étapes, correspondant à la germination (Xu, Weiss, 2005):

- Activation de la spore suite à un changement de pH ou de pression osmotique dans le milieu extérieur
- Augmentation de la pression à l'intérieur de la spore
- Éversion du tube polaire
- Passage du sporoplasme au travers du tube polaire vers la cellule hôte

Tout cela se déroule très rapidement. En effet, l'activation de la spore, l'éversion du tube polaire et le passage du sporoplasme vers la cellule hôte prend moins de 2 secondes (Frixione et al., 1992).

3.1.1. Activation et augmentation de pression au sein de la spore

L'activation de la spore survient dès qu'un changement de pH ou de pression osmotique intervient dans le milieu extérieur. Cela provoque l'entrée d'eau à l'intérieur de la spore au travers d'aquaporines (Bohne et al., 2011 ; Frixione et al., 1992 ; Didier et al., 2000).

Il existe de nombreuses théories pouvant expliquer l'augmentation de pression osmotique dans la spore, qui reste, aujourd'hui encore, un mécanisme assez flou (Xu, Weiss, 2005). Une des premières hypothèses suggérait que l'activation de la spore augmentait simplement la perméabilité de la paroi de la spore (Lom, Vavra, 1963). Une autre théorie impliquait la création d'un gradient de protons par l'alcalinité du milieu extérieur (Dall, 1983). Cela provoquerait un déséquilibre osmotique entre la spore et le milieu extérieur qui provoquerait l'entrée d'eau à l'intérieur de la spore (Dall, 1983). Cependant, toutes les espèces de microsporidies ne requièrent pas de pH alcalin pour infecter une cellule hôte (Xu, Weiss, 2005). Une autre hypothèse s'est fondée sur la découverte d'un taux de tréhalose diminué dans la spore déchargée de son contenu en comparaison au taux de tréhalose d'une spore intacte de *Brachiola algerae* (Undeen, Vander Meer, 1994). Dans ce mécanisme, l'activation engendrerait des changements à l'intérieur de la spore qui provoqueraient un contact entre le tréhalose et l'enzyme tréhalase, probablement suite à l'interruption de la compartimentation à l'intérieur de la spore (Undeen, Vander Meer, 1994). Le tréhalose est alors dégradé en un nombre important de molécules de petite taille, augmentant la pression osmotique à l'intérieur de la spore. Plus récemment, il a été supposé que la vacuole postérieure puisse fonctionner comme un peroxysome contenant de la catalase et l'acyl-coenzyme A oxydase (Findley et al., 2005). L'oxydation des acides gras au sein de la vacuole postérieure pourrait alors fournir la force nécessaire à la germination (Findley et al., 2005).

Des études in vitro sur *Encephalitozoon hellem* ont montré que l'extrusion du filament polaire peut être stimulée par la présence de calcium dans le milieu extracellulaire combiné à l'ajout d'H₂O et semble inhibée par la cytochalasine D, la déméclocine, la nifédipine et l'itraconazole, suggérant l'implication de canaux calciques et d'éléments du cytosquelette (microtubules, microfilaments) dans ce processus (Leitch et al., 1993 ; 1995). De plus, l'efficacité in vitro et in vivo de l'albendazole, inhibiteur des microtubules, dans la prévention d'une infection par *Encephalitozoon* spp. met en évidence le fait que les microtubules jouent un rôle important dans le processus d'extrusion du tube polaire (Wasson, Peper, 2000).

3.1.2. Éversion du tube polaire et passage du sporoplasme vers la cellule hôte

Ainsi, le gonflement de la vacuole postérieure de la spore a lieu. Ce processus augmente la pression mécanique à l'intérieur de la spore et conduit finalement à la rupture de sa paroi rigide suivie par l'éversion brutale du tube polaire en direction de la cellule hôte (figure 2) (Bohne et al., 2011). Le tube polaire forme un tube creux, restant attaché à l'apex antérieur de la spore par le disque d'ancrage, dans lequel le sporoplasme (le contenu cytoplasmique de la spore) peut circuler afin de rejoindre la cellule-hôte, poussé par le gradient osmotique (Xu, Weiss, 2005 ; Frixione et al., 1992). Ainsi, le tube polaire sert de « pont » pour délivrer le sporoplasme à la cellule hôte tout en protégeant le sporoplasme des conditions extracellulaires au moment de son transfert (figure 2) (Xu, Weiss, 2005). Ce mécanisme se met en place très rapidement (Keeling, 2009).

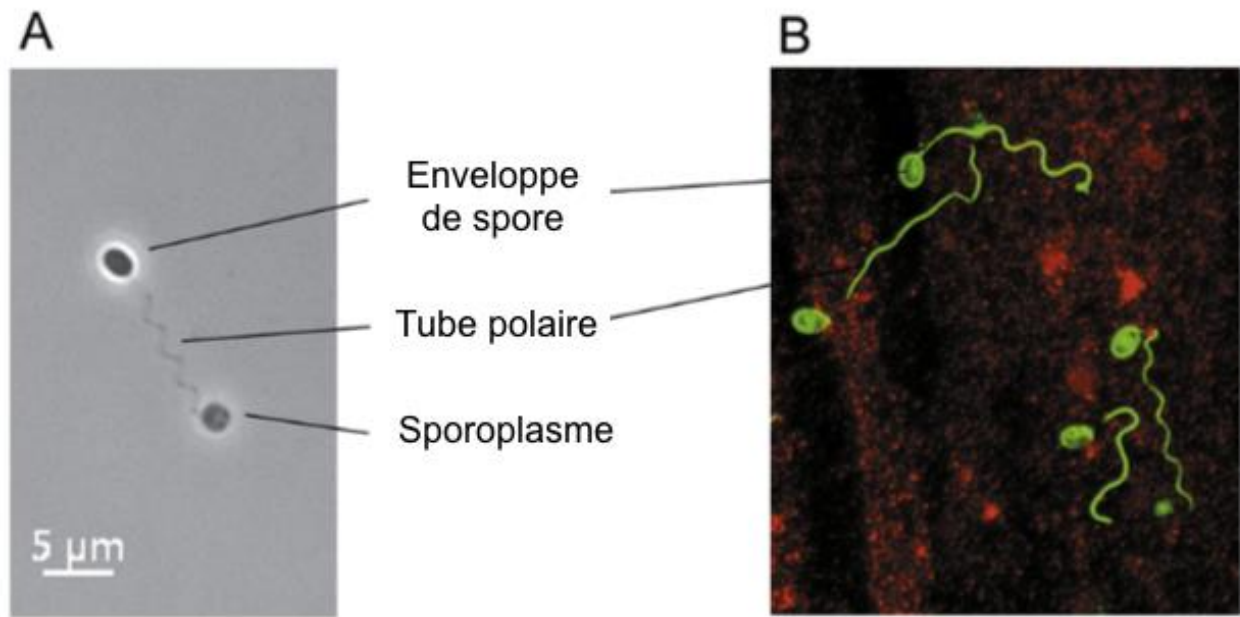


Figure 2 : Observation du tube polaire de spores d'*Encephalitozoon cuniculi*

(Bohne et al., 2011)

A. Spore ayant germé en milieu extracellulaire. Le tube polaire est visible et le sporoplasme est libéré à l'extérieur de la spore. B. Détection par immunofluorescence de spores extracellulaires ainsi que leurs tubes polaires déroulés.

Pour la plupart des microsporidies, le déroulement brutal du tube polaire à l'extérieur de la spore perce la membrane plasmique de la cellule hôte et permet le transfert du sporoplasme au travers du tube polaire jusqu'au cytoplasme de la cellule hôte (Orlik et al., 2010).

Certaines études ont montré que l'infection des cellules hôtes peut également se faire par phagocytose de la spore (Franzen, Müller, et al., 2005 ; Pakes et al., 1975). Dans ce cas, la spore se trouvant dans le phagosome déploie son tube polaire et décharge le sporoplasme à l'extérieur du phagosome, dans le cytoplasme de la cellule ou dans une cellule adjacente (Bohne et al., 2011). Il a cependant été montré que la germination à partir des phagosomes est limitée et ne contribue pas significativement à l'infection pour *Encephalitozoon cuniculi* (Orlik et al., 2010).

Dans le cas d'*Encephalitozoon cuniculi* et plus généralement du genre *Encephalitozoon*, la membrane plasmique de la cellule hôte n'est pas percée mais est

poussée par la force mécanique du tube polaire (figure 3) (Rönnebäumer et al., 2008). Elle s'invagine alors pour former une vacuole parasitophore dans laquelle se trouve le sporoplasme infectieux et où *Encephalitozoon cuniculi* va passer l'intégralité de son cycle intracellulaire (figure 3) (Bohne et al., 2011). Lors de l'invagination, il est probable que les protéines du tube polaire interagissent avec les composants de surface de la cellule hôte, ce qui résulterait en une connexion étroite entre les deux membranes (celle du tube polaire et celle de la cellule hôte), stabilisant ainsi le tout, même après que la vacuole parasitophore se soit formée (Bohne et al., 2011).

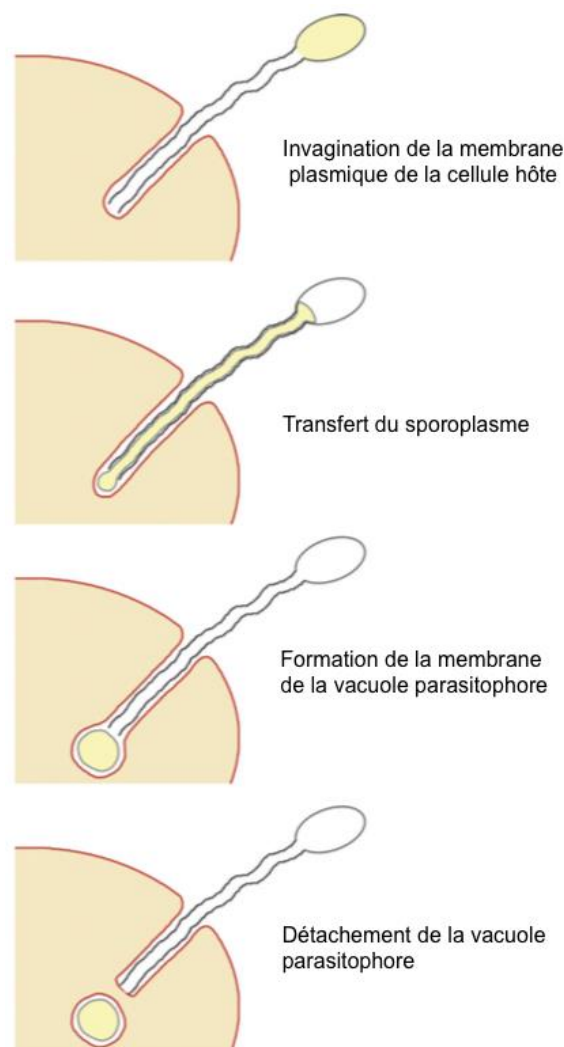


Figure 3: Transfert du sporoplasme lors de l'invasion de la cellule hôte par *Encephalitozoon cuniculi* (D'après Bohne et al., 2011)

Contrairement au modèle conventionnel suivi par la plupart des microsporidies, la membrane plasmique de la cellule hôte n'est pas percée mais invaginée par le tube polaire d'*Encephalitozoon cuniculi*, participant à la formation de la vacuole parasitophore.

L'un des intérêts de cette vacuole parasitophore est sans aucun doute la protection dont bénéficie alors le parasite d'une reconnaissance intracellulaire (et donc d'une interruption de son cycle) (Bohne et al., 2011). En effet, une étude a montré l'absence de marqueurs lysosomaux ou endosomaux sur la membrane de la vacuole parasitophore durant l'intégralité du cycle intracellulaire du parasite (Fasshauer et al., 2005).

Plusieurs vacuoles parasitophores peuvent être présentes au sein d'une même cellule hôte, elles peuvent se diviser et également fusionner entre elles (Lee, Heitman, 2017). Cela indiquerait alors que plusieurs isolats de microsporidies pourraient infecter une même cellule hôte et pourraient interagir suite à la fusion de deux vacuoles parasitophores (Lee, Heitman, 2017). Ces interactions pourraient donner lieu à des variations génétiques. Cela expliquerait notamment la présence de 4 transporteurs d'ATP chez *Encephalitozoon cuniculi* ayant une structure très similaires à ceux de *Chlamydia* spp. ; en effet, on peut alors émettre l'hypothèse selon laquelle *Encephalitozoon cuniculi* aurait acquis horizontalement par *Chlamydia* spp. le matériel génétique codant pour ces 4 transporteurs lors d'une de ces interactions. Cela s'est probablement produit suite à un échange de matériel génétique (Katinka et al., 2001 ; Lee, Heitman, 2017).

Même si des recombinaisons génétiques n'ont pas encore pu être observées au cours d'études, ces fusions et fissions de vacuoles parasitophores pourraient constituer la preuve que des interactions peuvent avoir lieu entre différents isolats de *Encephalitozoon cuniculi* (Lee, Heitman, 2017).

3.2. La vacuole parasitophore

Le cycle de vie intracellulaire des microsporidies consiste en un processus de différenciation extrêmement coordonné, pendant lequel les organismes subissent des changements morphologiques et acquièrent progressivement leurs structures spécifiques telles que la paroi de la spore ou le tube polaire (Bohne et al., 2000).

3.2.1. Import d'énergie

La membrane de la vacuole parasitophore est le siège de nombreuses interactions. Deux caractéristiques remarquables caractérisent cette vacuole. Premièrement, la face interne de la membrane de la vacuole parasitophore est toujours soulignée par une seule couche de mérontes, et ce même lors de stades de développements plus avancés lorsque la lumière de la vacuole est totalement occupée par les spores (figure 4) (Sprague, Vernick, 1971 ; Pakes et al., 1975 ; Bohne et al., 2000). D'autre part, la face externe de la membrane de la vacuole parasitophore a tendance à s'associer étroitement avec les mitochondries de la cellule hôte (Scanlon et al., 2004). La proximité entre la vacuole parasitophore et les mitochondries de la cellule hôte pourrait amener à penser que cela favoriserait l'apport d'ATP pour le pathogène. Cependant, l'importation directe d'ATP mitochondrial n'a pas encore été démontré (Bohne et al., 2011).

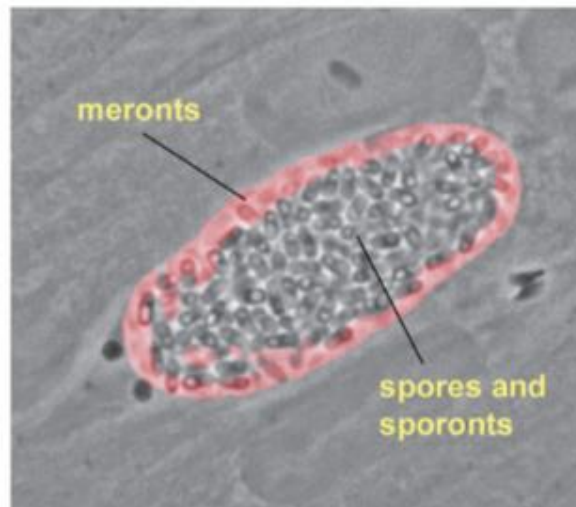


Figure 4 : Vacuole parasitophore comportant des spores et sporontes d'*Encephalitozoon cuniculi* et dont la membrane est bordée d'un anneau de mérontes (Bohne et al., 2011)

A première vue, la membrane de la vacuole parasitophore semble être une barrière supplémentaire à l'absorption de métabolites de la cellule hôte. Cependant, il a été démontré que cette membrane contient des pores permettant le passage de molécules comprises entre 3 et 10 kDa (Rönnebäumer et al., 2008). Ces pores sont

par conséquent suffisamment larges pour permettre la diffusion d'ATP et d'autres métabolites, tels que des acides aminés, du cytosol de la cellule hôte vers la lumière de la vacuole parasitophore (Bohne et al., 2011). Les pores de la membrane de la vacuole parasitophore peuvent alors être considérées comme les premiers composants du système d'importation de nutriments d'*Encephalitozoon cuniculi* (Bohne et al., 2011).

Encephalitozoon cuniculi possède un métabolisme énergétique réduit et n'est pas capable de réaliser le cycle de Krebs ni la chaîne respiratoire mitochondriale (Bohne et al., 2011). Ainsi, du fait du manque de voies anaboliques qui lui sont propres, le parasite nécessite un apport efficace de la cellule hôte, permis par la présence de transporteurs transmembranaires variés (Bohne et al., 2011). Des transporteurs transmembranaires ATP/ADP permettent notamment l'importation d'ATP de la cellule hôte vers le parasite (Tsaousis et al., 2008). L'ATP est ensuite importé vers le mitosome, vestige de mitochondrie, inversant ainsi le sens normal du transport d'énergie (Tsaousis et al., 2008 ; Williams et al., 2008).

3.2.2. Phase proliférative : mérogonie

Suite à la germination décrite précédemment et à la formation de la vacuole parasitophore, le cycle intracellulaire de *Encephalitozoon cuniculi* se met en place. Il se divise en deux phases : la mérogonie et la sporogonie (Bohne et al., 2000). La mérogonie correspond à la phase proliférative durant laquelle les mérontes, cellules de structure morphologique simple, se répliquent dans la vacuole parasitophore à l'intérieur de la cellule hôte (Bohne et al., 2011 ; Wasson, Peper, 2000). Elles se trouvent alors attachées à la membrane de la vacuole parasitophore (Künzel, Fisher, 2018 ; Bohne et al., 2011). Les mérontes ne comportent alors pas les structures typiques des spores matures telles que la paroi et le tube polaire (Bohne et al., 2011).

3.2.3. Phase de différenciation : sporogonie

La sporogonie correspond à la différenciation des mérontes en sporontes puis en sporoblastes pour finalement devenir des spores matures. Elle commence avec l'épaississement de la membrane plasmique puis la formation de la paroi, le développement du tube polaire, du disque d'ancrage et de la vacuole postérieure ainsi que la densification progressive du cytoplasme (Bohne et al., 2011 ; 2000 ; Wasson, Peper, 2000 ; Didier et al., 2000). Les spores matures ainsi formées dans la vacuole parasitophore sont métaboliquement en dormance (Bohne et al., 2011).

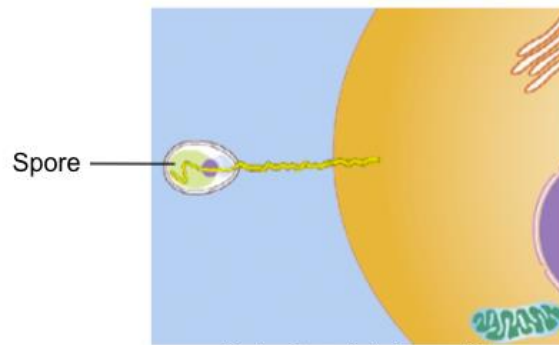
Avec le temps, la vacuole parasitophore (ou pseudokyste) devient surchargée et rompt, libérant les spores (Bohne et al., 2011) (voir schéma récapitulatif en figure 5). La cellule hôte se rompt ensuite, permettant à *Encephalitozoon cuniculi* de se disséminer dans l'organisme par l'infection des cellules se trouvant autour, par l'introduction dans le système vasculaire ou par ces deux méthodes (Wasson, Peper, 2000).

La rupture de la cellule hôte est associée à une réponse inflammatoire, et la plupart des lapins immunocompétents développent une infection chronique et subclinique dans une relation hôte-parasite équilibrée associée à la formation de lésions granulomateuses affectant en premier lieu le cerveau, les reins ou les yeux (Künzel, Fisher, 2018). Plusieurs autres tissus peuvent présenter des lésions morphologiques. Cependant, ces altérations histologiques ne sont pas associées à des signes cliniques (Künzel, Fisher, 2018).

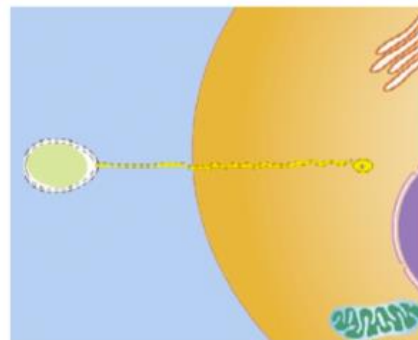
Lorsque l'animal hôte vieillit et perd en compétences immunitaires, l'infection à *Encephalitozoon cuniculi* peut devenir clinique, le plus fréquemment avec des signes neurologiques.

Figure 5 : Schéma récapitulatif de l'infection d'une cellule hôte suivie de la mérogonie et de la sporogonie (d'après Franzen, 2004)

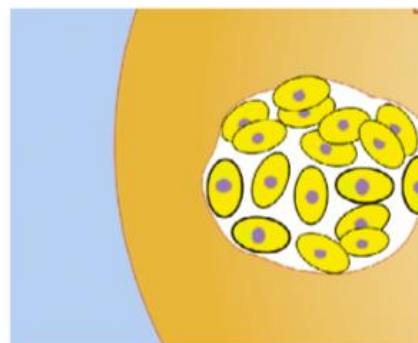
Le sporoplasme infectieux est transféré vers la cellule hôte par le biais du tube polaire. La vacuole parasitophore se forme alors. Le reste de la spore (vide) ainsi que le tube polaire sont par la suite dégradés. Se mettent alors en place les phases de prolifération et de différenciation. Le sporoplasme se transforme en méronte qui subit ensuite plusieurs cycles de reproduction asexuée : la mérogonie. Les mérontes se différencient ensuite en sporontes, puis en sporoblastes. Ainsi, plusieurs centaines de spores peuvent être créées au sein d'une même cellule hôte, qui finira par exploser et ainsi libérer les spores en milieu extracellulaire.



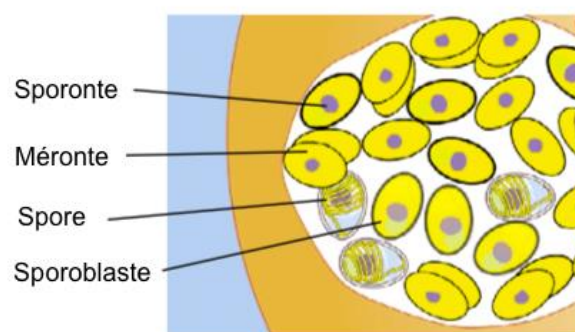
Extrusion du tube polaire
vers la cellule hôte



Transfert du sporoplasme



Mérogonie
dans la vacuole parasitophore



Sporogonie

II. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. Prévalence d'*Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin

La prévalence est extrêmement variable selon le mode de vie et d'exploitation des lapins, ainsi que d'une étude à l'autre.

Le taux de séroprévalence d'*Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin domestique est généralement élevé, avec une atteinte en Europe de 41,7% à 84,7% des populations de lapins de compagnie (tableau 1). Le parasite semble réparti dans le monde entier. Le tableau 1 montre une séroprévalence qui semble en moyenne moins importante chez les lapins d'élevage que chez les lapins de compagnie. Cependant, les lapins de compagnie sont, selon les études, prélevés lors de suivis ou de consultations vétérinaires donc souvent non sains, ce qui peut amener à une surestimation de la séroprévalence dans cette population.

Dans les populations de lapins sauvages, la prévalence du parasite est moindre, probablement du fait de la densité moindre de population (Künzel, Joachim, 2010).

Tableau 1: Aperçu global de la séroprévalence d'*Encephalitozoon cuniculi* chez les lapins de compagnie et les lapins d'élevage

Pays	Nombre de lapins prélevés	Prévalence (Bleu : lapin de compagnie, rouge : lapin d'élevage)	Référence
France	112	69%	Beaurin, 2006
Royaume-Uni	97	52%	Keeble, Shaw, 2006
	180	59,2%	Harcourt-Brown, Holloway, 2003
Italie	183	70,5%	Maestrini et al., 2017
	260	75,4%	Lonardi et al., 2012
	1600	31,6%	Santianiello et al., 2009
	125	67,2%	Dipineto et al., 2008
Suisse	72	84,7%	Müller, 1998
	292	7,5%	
Autriche	71	68%	Csokai, Gruber, et al., 2009
Slovaquie	571	41,7%	Halanova et al., 2003
Slovaquie + Rép. Tchèque	1883	36,2%	Neumayerová et al., 2014
Turquie	42	59%	Ozkan, Alcigir, 2018
Chine	1213	19,4%	Wang et al., 2015
	300	18,7%	Pan et al., 2015
	1132	21,9%	Meng et al., 2015
Japon	337	63,5%	Igarashi et al., 2008
Taiwan	171	67,8%	Tee et al., 2011
Corée	186	22,6%	Shin et al., 2014
Nigéria	237	16,7%	Okewole, 2008
Egypte	240	15%	Ashmawy et al., 2011
États-unis	203	62%	Cray et al., 2011

1.2. Facteurs prédisposants

1.2.1. Sexe

Les avis diffèrent quant à l'existence d'une prédisposition sexuelle à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi*. L'étude d'Harcourt-Brown suggère l'éventualité d'une prédisposition des lapins mâles en observant que 67% des cas séropositifs de leur étude sont des mâles alors que l'étude de Wang présente une majorité de femelles (62%) parmi les individus séropositifs (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Wang et al., 2018). Selon plusieurs études, il n'existerait pas de prédisposition sexuelle (Meng et al., 2015 ; Shin et al., 2014).

1.2.2. Âge

Plusieurs études suggèrent que le risque d'infection augmente avec l'âge (Santaniello et al., 2009 ; Wang et al., 2018 ; Meng et al., 2015). En effet, sur un total de 1213 lapins d'élevage, Wang et al observe des séroprévalences de 12,3% chez les individus de moins de 6 mois, de 19,5% chez les individus dont l'âge est compris entre 6 et 12 mois et de 29,8% chez les individus de plus de 12 mois (Wang et al., 2018). Dans l'étude de Lonardi, 59,3% des lapins âgés de moins de 2 ans sont séropositifs contre 80,1% des lapins de plus de 2 ans (Lonardi et al., 2012). Cela indique notamment que la transmission se fait plutôt horizontalement (Wang et al., 2018).

1.2.3. Race

Peu d'études évaluent la potentielle existence d'une prédisposition raciale. Les lapins nains sembleraient être plus sensibles à la maladie (Kunstýr, Naumann, 1985 ; Nast et al., 1996). L'étude de Kunstýr et Naumann montre que sur 19 lapins non nains présentant des symptômes neurologiques, aucun n'était séropositif à *Encephalitozoon cuniculi* alors que sur 11 lapins nains, 10 étaient séropositifs au parasite (Kunstýr,

Naumann, 1985). Il a cependant été supposé que cette différence soit plutôt liée à une exposition différente aux agents infectieux plutôt qu'à une sensibilité différente entre ces deux types de lapins (Kunstýr, Naumann, 1985).

Dans une étude plus récente regroupant trois races de lapins, les lapins Rex ont une plus haute séroprévalence que les lapins néo-zélandais et les lapins blancs japonais suggérant une possible prédisposition raciale à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Pan et al., 2015).

Des études plus approfondies sont nécessaires afin d'explorer ces hypothèses.

1.2.4. Mode de vie et alimentation

Encephalitozoon cuniculi étant un parasite assez contagieux dont l'infection se fait principalement par l'ingestion d'urine contaminée, l'hygiène joue un rôle important dans le processus de contamination des individus. Ainsi, comme le constatent plusieurs études, les lapins d'élevage issus d'exploitations agricoles familiales présentent une séroprévalence plus importante que ceux issus d'exploitations agricoles commerciales probablement plus strictes sur le plan sanitaire (Wang et al., 2018 ; Maestrini et al., 2017 ; Neumayerová et al., 2014). La vie en groupe pourrait par ailleurs favoriser la dissémination du parasite (Künzel, Joachim, 2010).

L'étude de Wang constate une séroprévalence plus élevée chez les lapins nourris avec des graines, des fruits et des légumes frais que chez les animaux nourris avec des granulés secs (Wang et al., 2018). L'auteur suggère une contamination des aliments frais au moment de leur production mais des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer un lien entre le type d'aliment donné aux lapins et leur possible contamination (Wang et al., 2018).

2. MODE DE TRANSMISSION

2.1. Transmission horizontale

2.1.1. Inoculation et dissémination dans l'organisme

Chez le lapin, la transmission post-natale a souvent lieu dans les 6 semaines suivant un contact avec un animal infecté (Künzel, Fisher, 2018).

L'infection est transmise horizontalement par contact direct ou par contamination de l'environnement (Harcourt-Brown, 2004 ; Mathis et al., 2005). Les spores sont soit ingérées soit inhalées au stade infectieux d'*Encephalitozoon cuniculi* (Künzel, Joachim, 2010).

Lors de transmission horizontale, l'infection débute le plus souvent dans les intestins après l'ingestion des spores (Ozkan et al., 2019 ; Csokai, Gruber, et al., 2009). Celles-ci infectent l'épithélium intestinal puis, via le GALT (tissu lymphoïde associé au tube digestif), atteignent le flux sanguin, leur permettant ainsi dans un premier temps de se disséminer dans les cellules réticuloendothéliales du cœur, des poumons, du foie et de la rate (Ozkan et al., 2019 ; Cox et al., 1979 ; Fisher, Carpenter, 2012). A ce stade, lorsque le développement du parasite atteint un équilibre avec la réponse immunitaire de l'animal, les spores d'*Encephalitozoon cuniculi* peuvent se loger dans les reins et l'encéphale qui sont leur site d'infection de prédilection, sans provoquer de signes cliniques chez le lapin infecté (Ozkan et al., 2019 ; Cox et al., 1979). Cependant, lorsque l'équilibre établi avec le système immunitaire se rompt, à la faveur d'un stress ou d'une immunosuppression par exemple, les lésions formées dans l'encéphale et les reins entraînent l'expression de signes cliniques chez le lapin et ce même plusieurs années après l'infection initiale (Maestrini et al., 2017 ; Jeklova, Jekl, et al., 2010 ; Künzel, Fisher, 2018 ; Ozkan et al., 2019).

Les spores sont ensuite excrétées principalement par l'urine pendant plusieurs semaines, par intermittence (Cox, Gallichio, 1978).

2.1.2. Excrétion des spores d'*Encephalitozoon cuniculi*

Durant les tout premiers stades d'infection, dans l'intestin, les spores peuvent être excrétées dans les fécès (Didier et al., 2000). Cependant, *Encephalitozoon cuniculi* a rapidement tendance à se disséminer dans l'organisme et en particulier dans les reins. L'excrétion se fait alors par les urines (Didier et al., 2000 ; Cox, Gallichio, 1978). L'excrétion des spores par l'urine est considérée comme étant le principal mode de dissémination de *Encephalitozoon cuniculi* dans l'environnement (Künzel, Joachim, 2010).

Les spores sont détectables dans les urines 3 à 5 semaines après la séroconversion (qui nécessite environ 20 jours) et sont excrétées en quantité importante jusqu'à 3 mois après l'infection (Wasson, Peper, 2000 ; Cox, Gallichio, 1978). L'excrétion des spores diminue considérablement 3 mois après l'infection avec une excrétion intermittente d'une petite quantité de spores par le lapin passé ce délai (Cox et al., 1979).

Une spore d'*Encephalitozoon cuniculi* peut survivre plus de 4 semaines dans l'environnement extérieur, à température ambiante (Harcourt-Brown, Holloway, 2003).

2.2. Transmission verticale

L'infection par *Encephalitozoon cuniculi* peut avoir lieu *in utero* chez le lapin (Baneux, Pognan, 2003 ; Hunt et al., 1972 ; Ozkan et al., 2019). En effet, l'étude de Baneux et Pognan, a démontré la présence du parasite *Encephalitozoon cuniculi* chez 9 lapines gravides ainsi que dans leur placenta et leur foeti à 28 jours de gestation (Baneux, Pognan, 2003). À l'aide de PCR sur différents tissus, la présence d'*Encephalitozoon cuniculi* majoritairement dans l'encéphale, ainsi que dans les reins et les poumons des foeti a pu être mise en évidence (Baneux, Pognan, 2003). Aucune recherche du parasite n'a été réalisée dans les yeux des animaux au cours de cette étude. D'autres études, plus anciennes, démontraient également une transmission *in utero* du parasite mais se basaient sur des observations histologiques ou recherches sérologiques (Hunt et al., 1972).

Une étude récente a démontré la présence du parasite *Encephalitozoon cuniculi* dans les yeux de 63% des lapereaux issus de mères séropositives (Ozkan et al., 2019). La transmission par voie intra-utérine semble être la seule voie par laquelle une infection de l'œil peut avoir lieu (Ozkan et al., 2019 ; Ashton et al., 1976 ; Benz et al., 2011). Les symptômes indiquent que le cristallin est la structure de l'œil préférentiellement touchée, bien qu'il s'agisse d'un compartiment avasculaire et isolé et que les cellules épithéliales soient entourée d'une capsule épaisse empêchant le passage du parasite (Ozkan et al., 2019). Cependant, lors du développement embryonnaire, la capsule du cristallin est au contraire fine et très vascularisée ; de ce fait, il est possible à ce stade pour *Encephalitozoon cuniculi* d'envahir cette structure de l'œil (Ozkan et al., 2019 ; Ashton et al., 1976 ; Benz et al., 2011).

Des études plus approfondies pourraient être nécessaires afin de déterminer le moment exact d'infection des foeti par *Encephalitozoon cuniculi* au cours de la gestation.

3. INVASION DE L'ORGANISME ET DISSEMINATION

Les premiers organes infectés, 30 jours suite à l'inoculation, sont ceux étant très irrigués tels que les poumons, le cœur, le foie et les reins alors que ce n'est que 98 jours suite à l'inoculation que l'infection des tissus nerveux a lieu (Cox et al., 1979 ; Fuentealba et al., 1992 ; Wicher et al., 1991). A ce stade d'évolution de la maladie, les reins et le cœur peuvent également être infectés (Cox et al., 1979 ; Fuentealba et al., 1992 ; Wicher et al., 1991). Il a été montré que les organes infectés ainsi que la sévérité de leur atteinte dépendaient du mode d'inoculation; ainsi, un lapin infecté par *Encephalitozoon cuniculi* per rectum présentera majoritairement des lésions hépatiques et rénales, contrairement aux voies classiques d'infection (per os ou respiratoire) qui provoquent principalement des atteintes rénales, pulmonaires puis cérébrales (Fuentealba et al., 1992 ; Wicher et al., 1991).

4. REPONSE IMMUNITAIRE

Les anticorps dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* sont produits et persistent sur le long terme du fait de la nature chronique de l'infection. Cependant, une réponse immunitaire humorale ne semble pas avoir de rôle protecteur, contrairement aux mécanismes cellulaires qui sont essentiels pour le contrôle du parasite et la survie de l'hôte (Khan et al., 2001).

La réponse immunitaire face à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* a surtout été étudiée chez la souris et chez l'Homme (Khan et al., 2001 ; Didier et al., 1994 ; Moretto et al., 2001 ; Sak et al., 2006).

4.1. Rôle de l'immunité à médiation cellulaire

Les hôtes immunodéficients, telles que les souris athymiques (possédant une immunité à médiation cellulaire inhibée en raison d'un nombre très réduit de lymphocytes T) ou SCID, développent une maladie mortelle suite à une infection expérimentale par *Encephalitozoon cuniculi* (Koudela et al., 1993 ; Khan et al., 2001). Les souris SCID sont déficientes en lymphocytes T et B mais possèdent des lymphocytes natural killer (NK) (Khan et al., 2001). Alors qu'une activité des lymphocytes NK est rapportée lors de l'infection d'une souris par *Encephalitozoon cuniculi*, ceux-ci ne semblent pas offrir de protection *in vivo* suffisante (Khan et al., 2001).

Le transfert de cellules spléniques enrichies en lymphocytes T aux souris athymiques et SCID permet leur protection contre l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Schmidt, Shaddock, 1984 ; Hermanek et al., 1993). Une étude par Didier et al. a en effet montré que les cytokines libérées par les lymphocytes T lors d'une infection permettaient l'activation des macrophages pour éliminer *Encephalitozoon cuniculi* (Didier, 1995). Ces observations suggèrent que l'efficacité de la réponse immunitaire contre *Encephalitozoon cuniculi* dépend des cytokines produites par les lymphocytes T et montre l'importance de l'immunité à médiation cellulaire dans la protection de l'organisme contre l'infection par le parasite (Khan et al., 2001).

4.1.1. Le rôle des cytokines

4.1.1.1. Les cytokines Th1

Les cytokines Th1 telles que les IFN- γ et les IL-12 ont un rôle important dans la protection immunitaire contre de nombreuses infections intracellulaires virales, bactériennes et parasitaires (Khan et al., 2001).

En effet, des études concernant *Encephalitozoon intestinalis*, une microsporidie extrêmement proche d'*Encephalitozoon cuniculi*, ont montré que les souris ne comportant pas le gène codant pour IFN- γ étaient incapables de lutter contre l'infection (Ombrouck et al., 1996). Dans une étude de Khan et Moretto datant de 1999, un traitement visant à neutraliser les IFN- γ ou les IL-12 résultait en une augmentation de la mortalité des souris suite à une infection par *Encephalitozoon cuniculi*, montrant une fois de plus l'importance de ces cytokines dans la lutte contre cette infection (Khan, Moretto, 1999). Le traitement de macrophages infectés par des microsporidies avec des IFN- γ et des lipopolysaccharides (LPS) active leur métabolisme oxydatif, permettant de lutter contre la réplication des microsporidies (Didier, 1994 ; Franzen, Hartmann, et al., 2005 ; Fischer et al., 2008 ; Didier et al., 2010). Néanmoins, les microsporidies sont capables d'inhiber le métabolisme oxydatif des macrophages ainsi que la fusion du phagosome les contenant avec un lysosome (Monaghan et al., 2009 ; Franzen, Müller, et al., 2005).

Ainsi, les IFN- γ et les IL-12 jouent un rôle indispensable dans la réponse immunitaire contre l'infection par *Encephalitozoon cuniculi*.

4.1.1.2. Les cytokines Th2

Jusqu'à récemment, la production de cytokines Th2 était présentée comme étant minimale lors d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Khan, Moretto, 1999). Cependant, une étude datant de 2018 a montré la présence de IL-4 dans l'encéphale et dans les reins ainsi que de IL-10 dans l'encéphale chez le lapin infecté par *Encephalitozoon cuniculi* (Nevárez-Garza et al., 2018). IL-4 et IL-10 sont des cytokines Th2 majeures favorisant une réponse immunitaire immédiate non inflammatoire et

jouent un rôle dans la régulation des cytokines Th1 lors de maladies infectieuses (Khan, Didier, 2004). IL-4 semble notamment réguler la production de TNF- α qui est un promoteur de réaction inflammatoire (Khan, Didier, 2004).

L'auteur avance alors 3 hypothèses pouvant expliquer le rôle de IL-4 et IL-10, présents en grande concentrations dans le cerveau et peu présents dans les reins, lors d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi* :

- 1) L'effet régulateur de IL-4 et IL-10 protègerait le cerveau des effets nocifs d'une inflammation (Nevárez-Garza et al., 2018). Dans les reins, les macrophages subiraient un switch de leur phénotype induisant habituellement un rôle protecteur des reins vers un phénotype favorisant un état inflammatoire permettant la formation de granulomes au sein desquels se développerait le parasite (Lee et al., 2011 ; Nevárez-Garza et al., 2018).
- 2) Les spores d'*Encephalitozoon cuniculi* moduleraient le statut immunologique du cerveau en faveur d'une réponse Th2 (production d'IL-4 et d'IL-10) pour éviter une détection par l'hôte (Nevárez-Garza et al., 2018).
- 3) IL-4 et IL-10 contrôlèrent la réponse immunitaire dans le cerveau en bloquant la production de TNF- α . Ainsi, IL-4 et IL-10 empêcheraient la dissémination d'*Encephalitozoon cuniculi* dans le cerveau par les phagocytes (Nevárez-Garza et al., 2018). La raison pour laquelle la production d'IL-10 reste faible dans les reins pourrait être expliquée par la production accrue de son antagoniste, TNF- α , produit par les macrophages (Nevárez-Garza et al., 2018).

Globalement, l'auteur suggère que l'expression augmentée d'IL-10 dans le cerveau induit une protection de cet organe en mettant en place un environnement permissif à l'infection pour *Encephalitozoon cuniculi* (Nevárez-Garza et al., 2018). A l'inverse, d'après l'auteur, dans les reins, la quantité augmentée de TNF- α probablement sécrétés par les macrophages serait responsable d'une diminution de production d'IL-10 (Nevárez-Garza et al., 2018). Il est alors plausible que l'induction de la réaction inflammatoire dans l'épithélium rénal favorise le relargage des spores d'*Encephalitozoon cuniculi* par les tubules collecteurs et ainsi par l'urine (Nevárez-Garza et al., 2018).

4.1.2. Modulation de l'apoptose

L'apoptose est une réponse immunitaire innée et spécifique qui contrôle et limite la prolifération des pathogènes intracellulaires (Delaguila et al., 2006). Cependant, les parasites sont capables de réguler l'apoptose en l'inhibant ou en l'induisant, lui permettant ainsi de se développer et de se propager chez l'hôte (Nevárez-Garza et al., 2018). Plusieurs études mettent en évidence l'inhibition du processus d'apoptose des cellules infectées par des microsporidies (Didier et al., 2009 ; Scanlon et al., 2000).

Cependant, dans l'étude de Nevárez-Garza et al., une augmentation significative du nombre de cellules apoptotiques chez les lapins infectés par *Encephalitozoon cuniculi* a pu être observée à l'intérieur et aux alentours des granulomes formés dans le cerveau (Nevárez-Garza et al., 2018). Ainsi, il semblerait qu'*Encephalitozoon cuniculi* modifie la réponse immunitaire de l'animal en stimulant l'apoptose des cellules mononucléaires telles que les lymphocytes T, B et NK, permettant aux spores de survivre dans le cerveau notamment (Nevárez-Garza et al., 2018).

4.1.3. Types de lymphocytes T induits

Comme mentionné plus haut, les lymphocytes T sont primordiaux pour la protection de l'organisme contre l'infection par *Encephalitozoon cuniculi*. Une infection par ce parasite induit une forte réponse des lymphocytes T CD 8+ (Ghosh, Weiss, 2012). En effet, l'analyse phénotypique des cellules de rate d'animaux infectés montre une augmentation du nombre de lymphocytes T CD8+ dès le 10^{ème} jour post-infection (Khan et al., 1999). Cette augmentation se poursuit alors pendant 7 jours. L'analyse de marqueurs d'activation a suggéré que les lymphocytes T CD8+ étaient activés dès le 3^{ème} jour post-infection (Khan et al., 1999). De plus, les souris déficientes en lymphocytes T CD8+ ne survivent pas à une infection par le parasite *Encephalitozoon cuniculi*, mettant ainsi en évidence le rôle primordial de ces lymphocytes lors de l'infection (Khan et al., 1999).

Contrairement à cela, les lymphocytes T CD4+ ne semblent pas indispensables pour la protection contre l'infection ; en effet, les souris déficientes en lymphocytes T CD4+ infectées par *Encephalitozoon cuniculi* n'ont pas montré de signes cliniques et

ont toutes survécu (Khan et al., 1999 ; Salát et al., 2006). De plus, aucune augmentation significative en lymphocytes T CD4+ n'est observée au cours de l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Khan et al., 1999).

4.2. Réponse des lymphocytes T CD8+

Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle important lors d'infections intracellulaires (Khan et al., 2001). L'effet protecteur des lymphocytes T CD8+ est régi par leur capacité de production de cytokines (Ramshaw et al., 1997). Par ailleurs, les lymphocytes T CD8+ sont capables de réduire la charge parasitaire en éliminant les cellules-hôtes infectées (Walsh et al., 1994). Cela est permis majoritairement par la création de pores transmembranaires (canaux à ions) dans un processus impliquant les perforines (Khan et al., 2001). Tout comme les souris déficientes en lymphocytes T CD8+, les souris ne comportant pas le gène codant pour les perforines ne survivent pas à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Khan et al., 2001).

4.2.1. Régulation des lymphocytes T CD8+

4.2.1.1. Rôle des lymphocytes CD4+

En temps normal, lors d'infections, les lymphocytes T CD8+ sont activés par les lymphocytes T CD4+ produisant de l'IL-2 (Smith, 1988). Cependant, on a pu voir que les souris déficientes en lymphocytes T CD4+ résistaient tout de même aux microsporidioses (Khan et al., 1999). Une réponse normale des lymphocytes T CD8+ est en effet alors observée. L'infection par *Encephalitozoon cuniculi* offre ainsi un exemple d'induction des lymphocytes T CD8+ en l'absence de lymphocytes T CD4+ (Khan et al., 2001). Le rôle des lymphocytes T CD4+ lors d'infection par *Encephalitozoon cuniculi* n'est donc pas encore clairement défini (Ghosh, Weiss, 2012).

Cependant, quelques études ont montré que les lymphocytes T CD4+ joueraient un rôle dans la mise en place et le maintien de la mémoire des lymphocyte T CD8+

(Bevan, 2004). Ainsi, il est possible que le rôle des lymphocytes T CD4+ concerne plutôt les phases secondaires de l'infection (Ghosh, Weiss, 2012). Ces informations pourraient alors avoir un impact sur les individus asymptomatiques excréteurs de spores mais également, chez l'Homme, permettre une meilleure prise en charge des patients souffrant de stades avancés du SIDA (Ghosh, Weiss, 2012). De plus, une meilleure appréciation du rôle des lymphocytes T CD4+ permettrait une compréhension plus complète de la réponse immunitaire mise en place pour trouver des stratégie de survie à long terme (Ghosh, Weiss, 2012).

4.2.1.2. *Rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$*

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ semblent être impliqués dans la mise en place de la réponse immunitaire primaire (Khan et al., 2001). Il a en effet été montré que l'augmentation du nombre de ces lymphocytes, produisant des IFN- γ , est suivie d'une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+ sécrétant à leur tour des IFN- γ (Skeen, Ziegler, 1993). Le nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$ augmente quelques jours après l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* mais il a été montré que les souris n'en disposant pas, bien que plus sensibles, sont tout de même capables de survivre à l'infection (Moretto et al., 2001). Lors d'infection par *Encephalitozoon cuniculi*, il semblerait que les cytokines IFN- γ sécrétées par les lymphocytes T $\gamma\delta$ jouent un rôle important dans l'activation des lymphocytes T CD8+, de par notamment leur mise en place rapide au début de l'infection (Moretto et al., 2001 ; Ghosh, Weiss, 2012). En effet, les souris déficientes en lymphocytes T $\gamma\delta$ montrent une réponse moindre en lymphocytes T CD8+ et ces lymphocytes T CD8+ isolés puis transférés à des souris elles-mêmes déficientes en lymphocytes T CD8+ n'offrent pas de protection contre l'infection (Moretto et al., 2001).

4.2.1.3. *Rôle des cellules présentatrices d'antigènes*

De par leur sécrétion d'IFN- γ , les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques et les macrophages jouent un rôle important dans l'activation des

lymphocytes T CD8⁺ (Ghosh, Weiss, 2012). Plus particulièrement, la production d'IFN- γ par les cellules dendritiques permet l'activation de la réponse des lymphocytes situés dans le tissu intraépithélial des intestins lors de l'infection par voie orale d'*Encephalitozoon cuniculi* (Moretto et al., 2007).

Un schéma récapitulatif des processus d'activation des lymphocytes T CD8⁺ ainsi que leur rôle est proposé en figure 6.

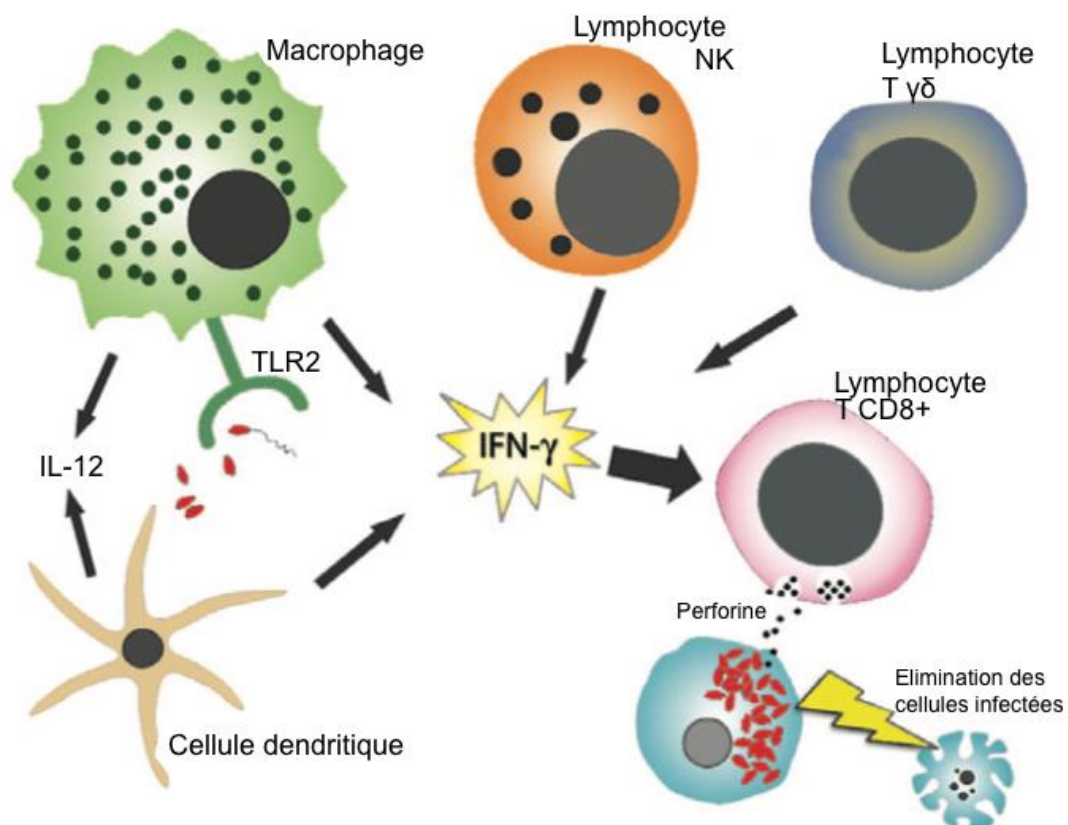


Figure 6: Activation et rôle des lymphocytes T CD8⁺ dans la réponse immunitaire contre les microsporidies (D'après Ghosh, Weiss, 2012)

Les lymphocytes T CD8⁺ jouent un rôle primordial dans le contrôle des infections in vivo, le plus probablement par la lyse des cellules hôtes infectées par un mécanisme impliquant la perforine. Contrairement à cela, les lymphocytes T CD4⁺ ne semblent pas indispensables pour l'activation des lymphocytes T CD8⁺ ni pour la survie ou une baisse de la charge parasitaire chez l'hôte. D'autres cellules du système immunitaire dont les macrophages et les cellules dendritiques qui répondent de manière innée à l'infection par des microsporidies, tout comme les lymphocytes NK et les lymphocytes

T $\gamma\delta$, sécrètent des cytokines (IL-12, IFN- γ) nécessaires à l'activation des lymphocytes T CD8+ dans les premiers stades de l'infection (Ghosh, Weiss, 2012 ; Khan et al., 2001).

4.3. Rôle de l'immunité à médiation humorale

Le transfert de lymphocytes B activés ou de sérum hyperimmun à des souris athymiques ne les protège pas de la mort suite à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Enriquez, 1997 ; Schmidt, Shadduck, 1983). Néanmoins, lors d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi*, une forte réponse des anticorps se met en place et nombre d'entre eux font des réactions croisées avec d'autres microsporidies (Cox et al., 1979 ; Schmidt, Shadduck, 1983). De plus, il a été montré que les lapereaux nouveau-nés étaient protégés par les anticorps maternels pendant leurs 2 premières semaines de vie (Khan et al., 2001).

Ainsi, il semble que les anticorps limitent l'infection chez l'hôte, bien que clairement insuffisants pour le protéger de la mort ou pour éliminer l'infection (Khan et al., 2001 ; Sak et al., 2006). De plus, bien que les anticorps spécifiquement dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* puissent persister dans l'organisme, ils ne protègent pas l'hôte d'une éventuelle réinfection (Didier et al., 2000).

5. AUTRES ESPECES CIBLES ET POTENTIEL ZOOTIQUE

5.1. Plusieurs souches d'*Encephalitozoon cuniculi*

Parmi les microsporidies, *Encephalitozoon cuniculi* possède le panel d'hôtes le plus large chez les mammifères et plusieurs souches ont pu être isolées en se fondant sur une différence subtile au niveau de la région interne transcrite de l'ARN ribosomal : une séquence de 4 bases (5'-GTTT-3') se répète plus ou moins souvent selon les souches (Didier et al., 2000 ; E. S. Didier et al., 1995).

À ce jour, quatre souches d'*Encephalitozoon cuniculi* ont ainsi pu être isolées : la souche I, infectant principalement le lapin, la souche II détectée chez la souris, la souche III associée au chien et une 4^{ème} souche détectée en 2010 chez l'Homme lors

d'une greffe de rein (E. S. Didier et al., 1995 ; Didier et al., 2000 ; Talabani et al., 2010). Ces 4 souches peuvent infecter plusieurs espèces d'hôtes en plus de leur hôte principal : la souche I a été détectée chez la souris et l'Homme, la souche II chez le chat et le renard polaire et la souche III chez l'Homme (Didier et al., 2000 ; E. S. Didier et al., 1995).

Des souches indéterminées ont également été détectées dans un large panel de mammifères, dont le rat, le cobaye, le hamster, les bovins et les primates (Didier et al., 2000).

5.2. *Encephalitozoon cuniculi* chez les autres espèces

5.2.1. *Encephalitozoon cuniculi* chez les autres animaux

On pourrait supposer que ces différentes souches d'*Encephalitozoon cuniculi* soient à l'origine des divers degrés de signes cliniques que l'on peut observer chez les espèces hôtes.

En effet, chez le chien et le renard polaire, une infection par *Encephalitozoon cuniculi* se manifeste par le développement d'une vasculite, d'une encéphalite granulomateuse et d'une néphrite (E. S. Didier et al., 1995 ; Snowden et al., 2009). L'infection a le plus souvent lieu chez les chiots nés d'une mère infectée (Snowden et al., 2009). Ils présentent alors principalement des signes neurologiques caractérisés par de la dépression, de l'ataxie, une cécité, de l'hypermétrie et des crises convulsives (Jordan, 2005 ; Snowden et al., 2009). Les lésions rénales sont par ailleurs très marquées, consistant en un aspect anormal de la corticale et de l'architecture de la jonction corticomédullaire avec une accumulation de lymphocytes (Snowden et al., 2009). Des zones de nécrose ou hémorragiques ont parfois été observées (Snowden et al., 2009). Des lésions cérébrales sont également observables et consistent en une encéphalite lymphoplasmocytaire (Snowden et al., 2009). Dans une étude observant 19 chiots, l'évaluation histologique a montré des lésions typiques d'encéphalite et de néphrite et une analyse moléculaire a confirmé la présence de la souche III d'*Encephalitozoon cuniculi* dans 13 cas (Snowden et al., 2009). Les chiens adultes sont généralement porteurs sains mais excréteurs (Quinton, 2008). Des études

sérologiques menées dans le monde entier ont montré la présence d'anticorps spécifiques à *Encephalitozoon cuniculi* chez les chiens dans 8 à 38% des cas (Jordan, 2005).

Encephalitozoon cuniculi peut également infecter le chat, des méningoencéphalites et des néphrites interstitielles y sont alors associées. Cependant, ces infections sont rares et peu documentées (Künzel, Fisher, 2018). Malgré tout, ces dernières années, plusieurs cas d'uvéite antérieure et de cataractes associées à la souche II d'*Encephalitozoon cuniculi* ont été détectés chez le chat (Csokai et al., 2010 ; Benz et al., 2011). Jusqu'à 23% des chats testés sont porteurs d'anticorps dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* (Jordan, 2005).

Ces différences dans l'expression des signes cliniques semblent plutôt refléter la capacité du système immunitaire de l'hôte à répondre à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* qu'à une réelle différence biologique entre les différentes souches du parasite (E. S. Didier et al., 1995). Par exemple, suite à une infection par la souche III d'*Encephalitozoon cuniculi*, des vervets adultes (une espèce de primate) ont développé une infection subclinique alors que chez les jeunes, les signes cliniques étaient plus importants et se sont atténués avec l'âge (Van Dellen et al., 1989). L'infection était persistante malgré tout et les lésions liées à *Encephalitozoon cuniculi* étaient visibles à l'autopsie (Van Dellen et al., 1989).

Contrairement à l'infection chez le lapin qui se révèle être la plupart du temps subclinique, l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez le chien, le chat, le renard polaire et le singe est souvent sévère (Wasson, Peper, 2000).

Tout comme chez le lapin, l'infection chez les autres espèces, notamment le chien, semble être favorisée par la vie en groupe (Snowden et al., 2009).

5.2.2. *Encephalitozoon cuniculi* chez l'Homme

Quatre espèces de microsporidies sont reconnues comme pouvant infecter l'humain. La plus commune est *Enterocytozoon bieneusi*, atteignant principalement le système digestif, suivie de 3 espèces du genre *Encephalitozoon*: *Encephalitozoon*

intestinalis, *Encephalitozoon cuniculi* et *Encephalitozoon hellem* (Bohne et al., 2011 ; Talabani et al., 2010 ; Lanternier et al., 2009).

Encephalitozoon cuniculi possède un potentiel zoonotique notamment chez les personnes immunodéprimées (Didier et al., 2005 ; Deplazes et al., 1996). La transmission se fait par voie orale, lors de l'ingestion de nourriture ou d'eau contaminées notamment (Didier, Weiss, 2006).

Des données datant de 1990 ont montré que la souche I était la plus souvent rencontrée chez l'Homme en Europe alors que chez les Américains, la souche III était le plus souvent isolée (Jordan, 2005). Sachant que la souche I d'*Encephalitozoon cuniculi* infecte préférentiellement le lapin et que la souche III lui préfère le chien, bien qu'il n'y ait aucune preuve à ce jour, il a été suggéré que cette différence entre l'Europe et l'Amérique était liée au type d'animal domestique le plus courant selon les continents : lapins en Europe, chiens en Amérique (Jordan, 2005). Chez le chien, l'excrétion de spores d'*Encephalitozoon cuniculi* a été démontrée, avec un potentiel risque zoonotique (Snowden et al., 1999). Le rôle des animaux domestiques en tant que réservoir ou source de contamination par les spores de microsporidies reste cependant à déterminer (Didier et al., 2000).

La plupart des cas de microsporidioses concernent des patients infectés par le VIH mais les microsporidies sont maintenant considérées comme étant des pathogènes émergents lors de greffes d'organes (Lanternier et al., 2009 ; Didier, Weiss, 2011 ; Künzel, Fisher, 2018). Les enfants, les personnes âgées ou diabétiques sont aussi à risque de contracter une microsporidiose (Didier, Weiss, 2011).

Plus spécifiquement, les infections par *Encephalitozoon* spp. sont plus rarement décrites lors d'autres formes d'immunodépressions associées à une greffe d'organe ou à un traitement anti-cancéreux (Talabani et al., 2010). En effet, seule une petite dizaine de cas d'infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez des patients immunodéprimés non atteints par le VIH ont pour le moment été décrits (Talabani et al., 2010).

Les signes cliniques associés à une infection par *Encephalitozoon* spp. chez l'Homme peuvent être une encéphalite, une kératoconjonctivite, une pneumonie, une myosite, une péritonite, une néphrite ou encore une hépatite (Didier, Weiss, 2011 ; Deplazes et al., 1996).

La mise en place de traitements spécifiques visant à rétablir une immunité chez les personnes atteintes du VIH a permis une baisse des affections opportunistes, dont les microsporidioses font partie (Didier, Weiss, 2011).

III. L'ENCEPHALITOZONOSE CHEZ LE LAPIN

1. ALTERATIONS TISSULAIRES CAUSEES PAR *ENCEPHALITOZON CUNICULI*

Les premiers tissus à être touchés se trouvent dans les reins, le foie et les poumons, tandis que l'encéphale n'est affecté que 3 mois après l'infection initiale (Künzel, Joachim, 2010). Les altérations tissulaires les plus importantes ont lieu dans les reins et l'encéphale. A ce stade, les lésions au niveau des poumons et du foie régressent et les parasites sont habituellement absents de ces organes (Künzel, Joachim, 2010). Le cœur peut aussi être infecté, de manière moindre (Cox et al., 1979).

1.1. Lésions du tissu nerveux

Les altérations du tissu nerveux consistent en des infiltrations inflammatoires périvasculaires (90% des cas) pouvant être discrètes ou alors se développer en une méningoencéphalite granulomateuse (75% des cas) (Cox, Gallichio, 1978 ; Wicher et al., 1991 ; Csokai, Gruber, et al., 2009). Les granulomes contiennent des lymphocytes, des cellules plasmatiques et des cellules gliales et sont souvent nécrotiques en leur centre (Harcourt-Brown, 2008).

La zone la plus fréquemment touchée est le cerveau dans 90% des cas (cortex et médulla) mais des lésions inflammatoires peuvent être également localisées dans le tronc cérébral et la moelle épinière (Csokai, Gruber, et al., 2009). Les lésions du tissu nerveux s'observent à moindre degré dans le cervelet (50% des cas) et étonnamment le système vestibulaire (35% des cas) malgré les syndromes

vestibulaires fréquemment observés (Csokai, Gruber, et al., 2009). Les leptoméniges sont quasi systématiquement atteintes (Csokai, Gruber, et al., 2009).

Une radiculite spinale focale peut occasionnellement survenir et peut alors être responsable de l'apparition de symptômes neurologiques atypiques tels qu'une parésie des membres postérieurs et des douleurs à la palpation lombaire (Nast et al., 1996).

La sévérité des lésions n'est généralement pas en corrélation avec l'intensité des signes cliniques observés (Csokai, Gruber, et al., 2009). Dans l'étude de Csokai et Gruber. datant de 2009, 45% des lapins n'exprimant aucun symptôme neurologique présentaient pourtant des lésions modérées à sévères au niveau de l'encéphale alors que 65% des lapins exprimant des symptômes neurologiques comportaient des altérations tissulaires de l'encéphale légères à modérées (Csokai, Gruber, et al., 2009).

1.2. Lésions rénales

Dans les reins, les lésions correspondent à une néphrite granulomateuse focale. Des stades sévères de néphrite interstitielle chronique accompagnée de fibrose et de granulomes multifocaux sont souvent rapportés (Csokai, Gruber, et al., 2009 ; Flatt, Jackson, 1970). Les lésions rénales sont le plus souvent localisées dans la médulla (Flatt, Jackson, 1970).

Une infection chronique par *Encephalitozoon cuniculi* peut se manifester par l'apparition de fibrose, reconnaissable par l'observation de zones focales irrégulières de 0,5 à 5 mm de diamètre, en dépression dans le cortex rénal (figure 7) et sont en général observables sur les 2 reins (Flatt, Jackson, 1970 ; Csokai, Gruber, et al., 2009).

Les granulomes rénaux, en cas de néphrite interstitielle causée par *Encephalitozoon cuniculi*, sont observables dans 10% des cas seulement (Csokai, Gruber, et al., 2009).

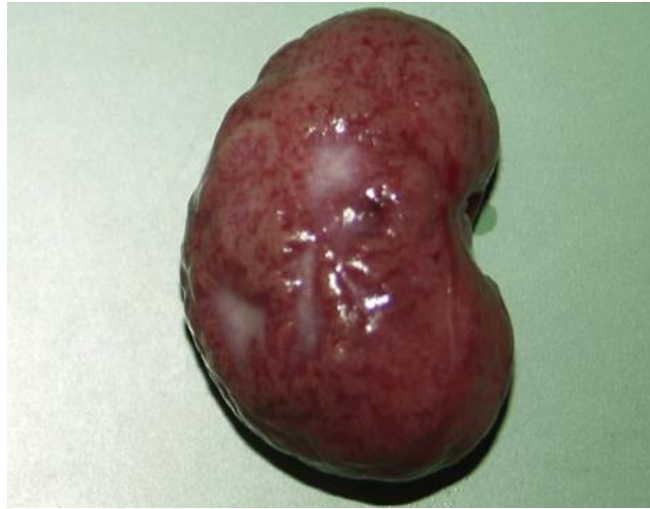


Figure 7 : Rein à la surface irrégulière et piquetée associée à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Künzel, Fisher, 2018)

1.3. Lésions oculaires

L'uvéite phacoclastique, consécutive à une infection intra-utérine, est caractérisée par l'infiltration du cristallin par différentes cellules inflammatoires (granulocytes, macrophages, cellules géantes) conduisant à la rupture de la capsule du cristallin et la libération du contenu du cristallin dans la chambre antérieure (Giordano et al., 2005 ; Harcourt-Brown, Holloway, 2003). Une cataracte peut également être observée (figure 8) (Giordano et al., 2005 ; Ashton et al., 1976).



Figure 8 : Cataracte chez un lapin infecté par *Encephalitozoon cuniculi*

(Harcourt-Brown, Holloway, 2003)

La plupart du temps, l'atteinte est unilatérale bien que parfois, une uvéite phacoclastique bilatérale puisse être observée (Ashton et al., 1976 ; Felchle, Sigler, 2002 ; Giordano et al., 2005 ; Sanchez et al., 2018).

1.4. Autres lésions

Lors d'infection aiguë, il est possible d'observer une myocardite, une vascularite, une pneumonie ou une inflammation de la rate (Ozkan et al., 2019). Ces organes sont en effet les premiers sites d'infection par le parasite et en cas d'inefficacité du système immunitaire de l'hôte, ils peuvent être le siège de lésions à l'origine de symptômes spécifiques (Ozkan et al., 2019 ; Cox et al., 1979).

Cependant, l'inflammation est rare dans ces organes au stade chronique de l'infection.

Des avortements et des morts néonatales ont aussi été associés à *Encephalitozoon cuniculi* (Fisher, Carpenter, 2012).

2. TABLEAU CLINIQUE DE L'ENCEPHALITOOZONOSE

L'infection par *Encephalitozoon cuniculi* est habituellement chronique, nécessitant des semaines voire des mois pour développer une charge parasitaire suffisante qui va, ou non, provoquer l'apparition de signes cliniques (Künzel, Joachim, 2010).

Étant donné que les lésions sont localisées dans le système nerveux central, les reins ou l'œil, les lapins atteints d'encéphalitozoonose sont susceptibles de développer des symptômes neurologiques, des signes d'insuffisance rénale ou une uvéite phacoclastique (Künzel, Joachim, 2010). Les 3 formes de la maladie peuvent s'exprimer séparément ou de manière concomitante.

2.1. Signes cliniques associés à la forme neurologique

Lorsque l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* s'exprime cliniquement, les signes neurologiques sont les plus fréquemment observés (Künzel, Joachim, 2010 ; Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Künzel et al., 2008). Dans de nombreux cas, l'apparition de ces signes est brutale et suit un événement stressant dans la vie du lapin (Meyer-Breckwoldt, 1996 ; Künzel et al., 2008). En effet, d'après une étude, 60% des lapins domestiques présentant un syndrome vestibulaire associé à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* ont subi un changement dans leur environnement dans les 72h précédant l'apparition des signes cliniques (Meyer-Breckwoldt, 1996).

Le signe neurologique le plus communément observé chez les lapins atteints d'encéphalitozoonose consiste en un syndrome vestibulaire (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Jass et al., 2008 ; Künzel et al., 2008 ; Kunstýr, Naumann, 1985). Le syndrome vestibulaire se caractérise principalement par un port de tête penché et de l'ataxie (figure 9) (Künzel, Fisher, 2018 ; Kunstýr, Naumann, 1985 ; Künzel et al., 2008). De manière moins fréquente un nystagmus, un opisthotonos, une marche en cercle et des pertes d'équilibre peuvent être observés (Kunstýr, Naumann, 1985 ; Künzel et al., 2008). Parfois, les seuls signes observables du syndrome vestibulaire restent discrets et consistent en un tremblement au repos et une ataxie légère (Künzel, Fisher, 2018).



Figure 9 : Lapin présentant une tête penchée, principal signe clinique neurologique de l'encéphalitozoonose (Künzel, Fisher, 2018)

La parésie correspond au deuxième signe clinique neurologique le plus communément observé (Fisher, Carpenter, 2012).

D'autres signes neurologiques, moins fréquents, peuvent apparaître comme des convulsions, des tremblements de la tête ou le hochement de la tête au repos (Fisher, Carpenter, 2012). Les lapins peuvent occasionnellement présenter des déficits des nerfs crâniens et une modification du comportement tels que de l'agressivité, des sauts contre les barrières de la cage ou de l'automutilation (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Jordan, Zajac, et al., 2006). Cependant, dans de nombreux cas, il est arrivé d'attribuer l'atteinte de la moelle épinière à l'origine d'une parésie ou d'une paralysie à une encéphalitozoonose alors qu'elle n'était en réalité pas liée au parasite (Künzel, Joachim, 2010 ; Künzel et al., 2008).

La majorité des lapins atteints de symptômes neurologiques suite à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* ne montrent pas d'autres signes cliniques (Künzel, Fisher, 2018).

L'examen neurologique chez le lapin se déroule d'une manière similaire que pour un chien ou un chat, en gardant à l'esprit que les lapins peuvent être très nerveux, et, étant des espèces proies, peuvent masquer leurs signes cliniques (Künzel, Fisher,

2018). L'examen neurologique est d'autant plus difficile chez un lapin anxieux présentant un syndrome vestibulaire (Künzel, Fisher, 2018). Fondé sur l'observation des fonctions sensibles et motrices spontanées ou provoquées, l'examen neurologique a pour but de localiser anatomiquement la lésion et sert notamment à établir un diagnostic différentiel (Künzel, Fisher, 2018). Cependant, dans les cas où les symptômes neurologiques sont sévères, l'examen neurologique peut être difficile à réaliser (Harcourt-Brown, 2008).

2.2. Signes cliniques associés à la forme rénale

La majorité des cas de néphrite interstitielle chronique due à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* est subclinique (Künzel et al., 2008). Les lapins souffrent alors d'insuffisance rénale et montrent des signes non spécifiques tels qu'une dysorexie, de la polydipsie, une perte de poids, de la léthargie, de l'incontinence urinaire et de la déshydratation (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Künzel et al., 2008 ; Meredith, Richardson, 2015). L'insuffisance rénale chronique se développant alors peut être à l'origine d'une anémie ou même d'une ostéodystrophie causant des fractures pathologiques des os longs (Künzel, Joachim, 2010).

Moins de 10% des lapins séropositifs à *Encephalitozoon cuniculi* présentent une insuffisance rénale (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Künzel et al., 2008).

2.3. Signes cliniques associés à la forme oculaire

Les lésions oculaires typiques associées à l'encéphalitozoonose sont connues sous le nom d'uvéite phacoclastique et comprennent une cataracte (figure 8), le développement de masses blanches à l'intérieur de l'œil et une uvéite détectée à proximité du cristallin dans la chambre antérieure (figures 10 et 11) (Giordano et al., 2005 ; Felchle, Sigler, 2002 ; Ashton et al., 1976). Parfois, un changement de couleur de l'iris peut également être observé ainsi qu'une hyperhémie conjonctivale, sclérale

et irienne, signe d'une réaction inflammatoire (Giordano et al., 2005 ; Felchle, Sigler, 2002). L'examen du fond d'œil est généralement normal (Giordano et al., 2005).

La majorité des lapins souffrant d'une uvéite phacoclastique sont jeunes et présentent des signes oculaires unilatéraux dans la majorité des cas (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Ashton et al., 1976 ; Künzel et al., 2008). Quelques cas de lésions oculaires bilatérales ont cependant été rapportés chez le lapin (Ashton et al., 1976 ; Harcourt-Brown, 2004).

Dans de nombreux cas, le motif de consultation concerne une masse blanche visible dans la chambre antérieure de l'œil (figures 10 et 11) (Giordano et al., 2005). En plus de l'uvéite, une cataracte de degré plus ou moins important peut être diagnostiquée par un examen ophtalmologique. Habituellement les lapins concernés ne montrent pas de perte de vision importante (Felchle, Sigler, 2002).

Les lapins présentant des lésions oculaires causées par *Encephalitozoon cuniculi* ne présentent généralement pas d'autres signes cliniques (Künzel, Fisher, 2018 ; Künzel et al., 2008 ; Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Felchle, Sigler, 2002).



Figure 10 : Lapin présentant une uvéite phacoclastique associée à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Künzel, Fisher, 2018)

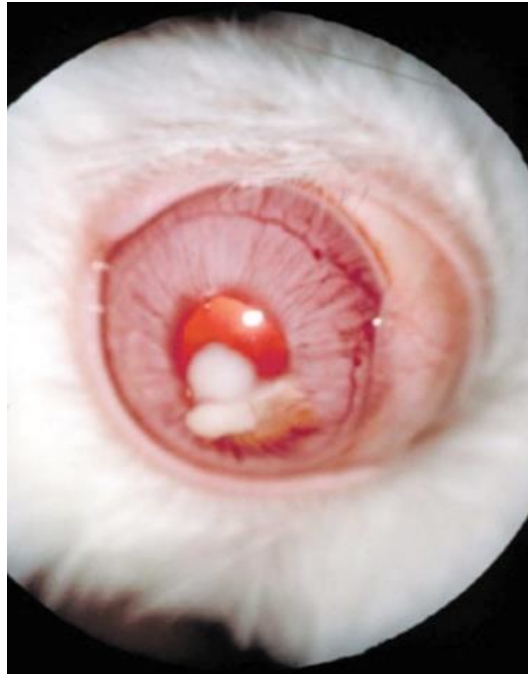


Figure 11 : Lapin présentant une uvéite phacoclastique associée à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* associée à une hyperhémie conjonctivale (Felchle, Sigler, 2002)

Une masse blanche est visible sur la marge ventrale de la pupille, dans la chambre antérieure de l'œil. Noter également l'hyperhémie conjonctivale et sclérale.

3. PRONOSTIC

Le pronostic est lié à la nature des symptômes initiaux.

Historiquement, on attribuait un pronostic réservé aux lapins présentant des signes neurologiques liés à une encéphalitozoonose (Künzel, Fisher, 2018). Depuis, plusieurs études cliniques ont été menées pour évaluer l'efficacité de divers traitements et ont montré un rétablissement dans plus de 50% des cas (Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Künzel et al., 2008).

Selon une étude, la sévérité du torticolis pourrait servir d'indicateur pronostique quant à la récupération du lapin (Künzel et al., 2008). En effet, un lapin avec une tête

très penchée a tendance à subir des pertes d'équilibre et décubitus latéraux de manière plus fréquente et aurait alors un pronostic plus sombre (Künzel et al., 2008).

D'après cette même étude, la majorité des lapins atteints d'insuffisance rénale suite à une encéphalitozoonose doivent être euthanasiés malgré le traitement mis en place (Künzel et al., 2008).

Tous les lapins atteints d'uvéite phacoclastique secondaire à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* ont quant à eux survécu suite à la prise en charge, bien que celle-ci puisse consister en une énucléation en cas d'échec thérapeutique (Künzel et al., 2008).

4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

4.1. Diagnostic différentiel de la forme neurologique

Le diagnostic différentiel principal des symptômes neurologiques chez le lapin est la méningoencéphalite bactérienne (le plus souvent à *Pasteurella multocida*), un traumatisme ou un syndrome vestibulaire périphérique causé par une otite moyenne ou interne (Künzel et al., 2008).

4.1.1. Otite moyenne ou interne

Les causes les plus communes de syndrome vestibulaire chez le lapin de compagnie sont l'encéphalitozoonose puis l'otite moyenne ou interne (Harcourt-Brown, 2008 ; Gruber et al., 2009 ; Kunstýr, Naumann, 1985). En pratique, les otites internes bactériennes (principalement à *Pasteurella multocida*) sont moins fréquentes que ne l'annonce la littérature (Linsart, 2012). Les otites sont par ailleurs plus fréquentes chez les lapins se trouvant en grands groupes que chez les lapins de compagnie, souvent seuls à la maison ou en petits groupes (Kunstýr, Naumann, 1985).

Le vétérinaire est alors confronté à la difficulté de différencier un syndrome vestibulaire périphérique causé par une otite interne d'un syndrome vestibulaire central

causé par une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Künzel, Fisher, 2018). En principe, en comparaison à un syndrome vestibulaire périphérique, un syndrome vestibulaire central peut entraîner, en plus, un déficit des nerfs crâniens et un déficit des réactions posturales (Künzel, Fisher, 2018). En réalité, dans de nombreux cas la différenciation entre un syndrome vestibulaire central et périphérique n'est pas possible par l'examen neurologique seul étant donné que les signes du syndrome vestibulaire central causés par l'encéphalitozoonose miment ceux du syndrome vestibulaire périphérique (Jass et al., 2008 ; Künzel et al., 2008).

Contrairement au syndrome causé par *Encephalitozoon cuniculi*, l'otite moyenne ou interne est associée dans 80% des cas à des signes d'affection du haut appareil respiratoire (éternuement, jetage, bruit de stridor) et parfois de pneumonie (Gruber et al., 2009).

La radiographie de la bulle tympanique peut aider au diagnostic d'otite moyenne mais des modifications peuvent aussi être observées accidentellement chez des lapins atteints d'encéphalitozoonose subclinique (Künzel, Joachim, 2010).

Dans la majorité des cas, *Pasteurella multocida* peut être isolé de l'empyème de la bulle tympanique et la plupart du temps, les deux oreilles sont affectées (Kunstýr, Naumann, 1985). *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Bordetella bronchisepta*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Proteus mirabilis* sont des germes qui peuvent également être impliqués dans les otites moyennes et internes du lapin à l'origine d'un syndrome vestibulaire (Fisher, Carpenter, 2012).

4.1.2. Méningoencéphalite bactérienne

La méningoencéphalite causée par une infection bactérienne (notamment à *Pasteurella multocida* ou *Staphylococcus* spp.) est souvent considérée comme étant une cause de maladie neurologique chez le lapin (Gruber et al., 2009 ; Künzel et al., 2008 ; Fisher, Carpenter, 2012).

Une étude rétrospective a montré que plus de la moitié des lapins atteints d'encéphalomyélite étaient également atteints d'une otite moyenne (Gruber et al.,

2009). Par extension, on pourrait supposer que l'otite puisse être à l'origine, dans certains cas, de l'encéphalomyélite (Gruber et al., 2009).

4.1.3. Infections parasitaires

Les parasites pouvant être à l'origine de l'apparition de symptômes neurologiques chez le lapins sont *Toxoplasma gondii* et *Baylisascaris procyonis* et sa larva migrans cérébrale (Dubey et al., 1992 ; Furuoka et al., 2003).

4.1.3.1. La toxoplasmose

La toxoplasmose est une cause peu fréquente d'atteinte neurologique chez le lapin et l'infection est le plus souvent subclinique (Künzel, Joachim, 2010 ; Künzel et al., 2008). Contrairement à l'encéphalitozoonose, les lapins atteint de toxoplasmose clinique montrent essentiellement des signes non spécifiques tels que de la léthargie, de la diarrhée, de la dysorexie ou de la fièvre (Dubey et al., 1992). Ils peuvent cependant montrer des signes neurologiques pouvant être similaires à ceux causées par l'encéphalitozoonose tels que de l'ataxie, des tremblements, une parésie des postérieurs et de la paralysie (Fisher, Carpenter, 2012).

Toxoplasma gondii peut provoquer la formation de méningoencéphalites granulomateuses similaires à celles formées lors d'encéphalitozoonose mais les foyers de nécrose sont observés dans de nombreux organes dont les muscles squelettiques, la rate, le foie, le cœur, les poumons et les nœuds lymphatiques (Dubey et al., 1992 ; Gruber et al., 2009). Bien que les lésions de méningoencéphalite granulomateuse de *Toxoplasma gondii* et d'*Encephalitozoon cuniculi* soient similaires macroscopiquement, il est possible de différencier les deux maladies par un test sérologique, l'observation de la morphologie du tissu et un marquage immunohistochimique (Dubey et al., 1992 ; Gruber et al., 2009). De plus, en cas de toxoplasmose, les reins ne sont en général pas affectés (Dubey et al., 1992). Le

diagnostic peut également s'effectuer par PCR sur liquide céphalorachidien (LCR) (Ronot, 2014).

4.1.3.2. *Larva migrans cérébrale de Baylisascaris procyonis*

Les larves migrantes de *Baylisascaris* peuvent être transmises par ingestion de végétaux contaminés par des selles de rats laveurs (Furuoka et al., 2003). Elles sont très rares en Europe (Ronot, 2014). Aux États-Unis ainsi qu'au Japon, les infections par le nématode *Baylisascaris* ne sont pas rares et les signes cliniques peuvent alors mimer ceux causés par l'encéphalitozoonose (Künzel, Joachim, 2010 ; Furuoka et al., 2003). Un lapin affecté montre des améliorations intermittentes, suivies de signes d'aggravation (Künzel, Joachim, 2010 ; Fisher, Carpenter, 2012).

4.1.3.3. *Otite externe à Psoroptes cuniculi*

Une otite externe causée par *Psoroptes cuniculi* peut occasionner des douleurs vives conduisant le lapin à pencher la tête, en l'absence de troubles nerveux (Linsart, 2012).

4.1.4. **Affections virales**

De manière moins fréquente, des infections virales du système nerveux central telles que le human herpesvirus 1 (HHV-1) transmis par l'Homme, le bornavirus et le virus de la rage peuvent provoquer des signes neurologiques chez le lapin tels que de la parésie, des trémulations, un opisthotonos ou de l'ataxie (Künzel, Joachim, 2010 ; Weissenböck, 1997 ; Grest et al., 2002 ; Ronot, 2014 ; Künzel et al., 2008).

Une encéphalite à HHV-1 se caractérise par l'apparition d'une conjonctivite bilatérale suivie par la mise en place d'une encéphalite non suppurative avec une nécrose des cellules neuronales (Fisher, Carpenter, 2012 ; Müller et al., 2009). Il

semblerait qu'elle puisse être transmise par l'Homme lorsque celui-ci est atteint d'Herpès labial suite à un contact rapproché bien qu'aucune étude n'existe à ce sujet pour le moment (Gruber et al., 2009 ; Fisher, Carpenter, 2012 ; Müller et al., 2009). Cette affection reste toutefois rare (Grest et al., 2002 ; Weissenböck, 1997).

4.1.5. Masse intracrânienne

Des lésions néoplasiques intracrâniennes, notamment les lymphomes, peuvent atteindre le système nerveux central chez le lapin mais sont rares (Künzel, Joachim, 2010).

Bien que peu fréquents, les abcès d'origine bactérienne sont possibles dans le cerveau et sont de pronostic réservé (Ronot, 2014).

4.1.6. Traumatisme

Les traumatismes sont à rechercher, notamment en présence d'enfants ou d'autres animaux dans le foyer du lapin (Linsart, 2012).

Le plus souvent, les parésies d'apparition brutale sont causées par des fractures ou luxations de la colonne vertébrale suite à un traumatisme ou à un mouvement de panique du lapin (Fisher, Carpenter, 2012). On les recherche à l'aide d'une radiographie du rachis (Fisher, Carpenter, 2012).

Un traumatisme au niveau de la tête n'est pas fréquent mais des épisodes traumatiques peuvent provoquer des lésions encéphaliques à l'origine de l'apparition de signes neurologiques (Künzel, Joachim, 2010).

4.1.7. Coup de chaleur

Les lapins sont particulièrement sensibles aux coups de chaleur (Fisher, Carpenter, 2012 ; Meredith, Richardson, 2015). Lorsqu'un coup de chaleur se déclare, une diminution de la perfusion sanguine du cerveau a lieu, résultant en une ischémie cérébrale et un œdème (Lin, Lin, 1992). Les signes neurologiques apparaissant alors sont une ataxie, une faiblesse, des convulsions et une apathie (Fisher, Carpenter, 2012 ; Meredith, Richardson, 2015). On observe également une augmentation de la température rectale supérieure à 40,5 °C (Fisher, Carpenter, 2012 ; Meredith, Richardson, 2015). Il faut se renseigner lorsque l'on reçoit un lapin présentant des signes neurologiques sur ses conditions de vie, notamment en cas de fortes chaleurs (Fisher, Carpenter, 2012).

4.1.8. Intoxication

Les toxiques, notamment les métaux lourds tels que le plomb ou le zinc, présents dans les vieilles peintures ou les petits objets métalliques facilement ingérés, peuvent causer des dommages cérébraux, bien que cela soit rare (Fisher, Carpenter, 2012). Une intoxication peut s'exprimer par l'apparition d'un port de tête penché et de crises convulsives bien que l'anorexie, la dépression, un mauvais état général et une stase intestinale sont plus caractéristiques (Johnston, 2008). Le diagnostic est établi par dosage sanguin des métaux lourds et à l'aide d'une radiographie pouvant montrer des éventuelles densités métalliques dans le système digestif (Ronot, 2014 ; Fisher, Carpenter, 2012).

4.1.9. Autres causes possibles

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est rare (1 à 4 % des cas) et toucherait principalement les lapins âgés. Il se diagnostique par IRM (Ronot, 2014).

Dans 10% des cas, aucune cause ne peut être identifiée, on parle alors de syndrome vestibulaire idiopathique. Une cause immunitaire est suspectée (Ronot, 2014).

4.2. Diagnostic différentiel de la forme rénale

Mis à part l'encéphalitozoonose, les lithiases rénales font partie du diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale chez le lapin. Elles peuvent être détectées par un examen d'imagerie (radiographie ou échographie) et être facilement différenciées d'une affection par *Encephalitozoon cuniculi* (Harcourt-Brown, 2008).

L'incontinence urinaire parfois observée lors d'encéphalitozoonose peut amener à suspecter une infection du tractus urinaire, une incapacité à soulever l'arrière train suite à un traumatisme au niveau de la colonne vertébrale, de l'obésité empêchant le lapin de se nettoyer l'arrière train ou de l'arthrite (Harcourt-Brown, 2004).

4.3. Diagnostic différentiel de la forme oculaire

Le diagnostic différentiel d'une uvéite phacoclastique inclut un abcès iridien, une uvéite bactérienne (causée par *Pasteurella* spp. ou *Staphylococcus* spp.), une néoplasie de l'iris, un traumatisme au niveau de l'œil et la rupture spontanée du cristallin (Felchle, Sigler, 2002 ; Kern, 1997 ; Davidson et al., 1991 ; Chishti, Henkind, 1970 ; Giordano et al., 2005).

IV. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

1. DIFFICULTE DU DIAGNOSTIC ANTE MORTEM

Étant donné le nombre considérable de lapins asymptomatiques présentant une infection chronique, le diagnostic définitif de l'encéphalitozoonose ante mortem est difficile (Harcourt-Brown, 2004). De plus, les signes neurologiques ou rénaux associés à l'encéphalitozoonose lorsqu'il sont présents ne sont pas pathognomoniques.

Les tentatives de diagnostic d'encéphalitozoonose chez le lapin sont habituellement faites par exclusion du diagnostic différentiel en association avec les observations cliniques et un test sérologique (Künzel et al., 2008). L'analyse de l'urine ou du liquide cébrospinal à l'aide d'une coloration de trichrome ou d'une PCR peuvent permettre d'établir un diagnostic ante mortem d'une possible infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Künzel et al., 2008). Cependant, ces tests sont peu utilisés en pratique vétérinaire car difficilement accessibles (Künzel et al., 2008).

De nombreux examens post mortem indiquent la présence de spores chez des animaux n'ayant montré aucun symptôme d'encéphalitozoonose de leur vivant (Csokai, Joachim, et al., 2009). L'infection se développe et se dissémine lentement et les symptômes n'apparaissent pas dans la majorité des cas (Csokai, Joachim, et al., 2009 ; Csokai, Gruber, et al., 2009).

2. SEROLOGIE

Bien que ne donnant pas de diagnostic de certitude, l'analyse sérologique peut être considérée comme un outil fiable pour indiquer une infection par *Encephalitozoon cuniculi*, car une bonne corrélation a pu être démontrée entre les tests sérologiques et l'histopathologie (Cox, Gallichio, 1978 ; Cox et al., 1979 ; Csokai, Gruber, et al., 2009 ; Hein et al., 2014 ; Pakes et al., 1984).

Il s'agit de la méthode la plus utilisée en pratique pour aider au diagnostic d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez les animaux vivants. En effet, en laboratoire, pour les groupes de lapins immunocompétents, le dépistage

d'*Encephalitozoon cuniculi* se fait de manière routinière par test sérologique pour identifier et trier les animaux potentiellement atteints et éviter les interférences avec les expérimentations (Wasson, Peper, 2000 ; Künzel, Joachim, 2010).

2.1. La cinétique des anticorps dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi*

Chez les lapins de laboratoire, les anticorps IgG dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* sont détectables 3 à 4 semaines après l'infection et ils atteignent un pic de concentration 6 à 10 semaines après l'inoculation (Cox et al., 1979 ; Fisher, Carpenter, 2012). Le taux d'anticorps reste ensuite élevé pendant plusieurs mois puis décroît lentement et peut même persister pendant plusieurs années avec des fluctuations (Waller et al., 1978).

L'immunité passive est transmise d'une mère infectée à sa descendance et les anticorps maternels sont détectables jusqu'à l'âge de 4 semaines (Lyngset, 1980). Après une période séronégative, la séroconversion en réponse à une infection active se développe chez les jeunes lapins à l'âge de 8 à 10 semaines (Künzel, Joachim, 2010 ; Lyngset, 1980).

La recherche d'anticorps est la méthode de diagnostic la plus sensible lors des premiers stades d'infection (Cox, Gallichio, 1978 ; Csokai, Joachim, et al., 2009). En effet, la séroconversion a lieu 2 semaines avant la possible détection du pathogène dans les tissus, 4 semaines avant l'apparition de lésions histopathologiques dans le rein ou la détection de spores dans l'urine et 8 semaines avant l'apparition de lésions cérébrales (Künzel, Joachim, 2010 ; Cox, Gallichio, 1978).

2.2. Différentes méthodes de détection des anticorps IgG

De nombreux tests de détection des anticorps IgG dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* ont été développés et sont utilisables en pratique chez le lapin. Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), le test par immunofluorescence indirecte (IFI), le Carbon ImmunoAssay (CIA) et plus récemment

le Western blot en font partie (Tee et al., 2011 ; Cray et al., 2009 ; Desoubieux et al., 2017).

Les tests ELISA et IFI sont actuellement les plus utilisés en routine lors de suspicion d'encéphalitozoonose chez le lapin (Desoubieux et al., 2017). Le Western blot quantitatif montre une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que ces deux derniers tests (Desoubieux et al., 2017 ; Künzel et al., 2014). De plus, le Western blot quantitatif peut permettre un suivi de l'état de l'encéphalitozoonose, le test ELISA semblant moins précis dans ce domaine (Desoubieux et al., 2017). Cependant, cet examen n'est pas encore standardisé et son interprétation reste subjective (Desoubieux et al., 2017). Il ne semble donc pour le moment pas approprié en tant qu'outil diagnostique de routine de l'encéphalitozoonose (Desoubieux et al., 2017). Des études complémentaires sont nécessaires. Enfin, le Carbon Immunoassay est de manière générale peu utilisé (Desoubieux et al., 2017).

2.3. Interprétation d'une analyse sérologique

2.3.1. Interprétation d'un test sérologique positif IgG

Chez les lapins suspects d'être atteints d'encéphalitozoonose, une étude indique que le taux d'anticorps est 1,7 fois supérieur à celui de lapins indemnes (Cray et al., 2009).

Il a été montré que parmi des lapins suspects d'être atteints d'encéphalitozoonose, environ 80% étaient séropositifs (tableau 2) (Künzel et al., 2008). Plus précisément, 90% des lapins présentant un syndrome vestibulaire ainsi que 87% des lapins présentant des symptômes neurologiques associés à une insuffisance rénale étaient séropositifs (Künzel et al., 2008).

Cependant, plus de 30% de lapins sont séropositifs à *Encephalitozoon cuniculi* sans en présenter les symptômes (tableau 2); au vu de ce nombre, il est important de garder à l'esprit que la détection d'anticorps spécifiques confirme uniquement un contact antérieur avec le pathogène, et une analyse sérologique positive supporte mais ne confirme pas que *Encephalitozoon cuniculi* est responsable des signes cliniques observés (Künzel et al., 2008 ; Harcourt-Brown, Holloway, 2003 ; Csokai,

Joachim, et al., 2009). En effet, un test sérologique positif ne permet pas de différencier les lapins avec une infection active de ceux dont l'infection est latente ou encore de ceux ayant rencontré le parasite mais n'étant plus infectés (Fisher, Carpenter, 2012).

Tableau 2 : Pourcentage de lapins séropositifs à *Encephalitozoon cuniculi* en fonction de leurs signes cliniques pour 3 études (D'après Fisher, Carpenter, 2012)

Symptômes cliniques	Deeb, Carpenter, 2004 (n = 1279)	Harcourt-Brown, Holloway, 2003 (n = 180)	Künzel et al., 2008 (n = 224)
Asymptomatique	49%	37%	35%
Syndrome vestibulaire	78%	88%	90%
Parésie, paralysie	63%	71%	44%
Signes rénaux	61%	86%	72%
Lésions intraoculaires	75%	100%	84%

Ainsi, un test séropositif sur un lapin ne présentant pas de signes cliniques ne permet pas de connaître l'état d'infection de cet animal (Keeble, 2011). Si au contraire, il présente des signes cliniques compatibles avec une encéphalitozoonose, cela suggère qu'une infection est potentiellement active, sans certitude cependant (Keeble, 2011).

Une série de tests sérologiques sur quelques semaines pourrait donner une indication quant au statut de l'infection lorsque celle-ci vient de débuter, le niveau d'anticorps dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* augmentant considérablement 3 à 4 semaines après l'infection initiale (Fisher, Carpenter, 2012). Le diagnostic de l'encéphalitozoonose se fonde sur les signes cliniques observés associés à un taux élevé d'anticorps ou de spores dans les tissus (Fisher, Carpenter, 2012).

Un schéma récapitulatif de la marche à suivre en cas de test séropositif est proposé en figure 12.

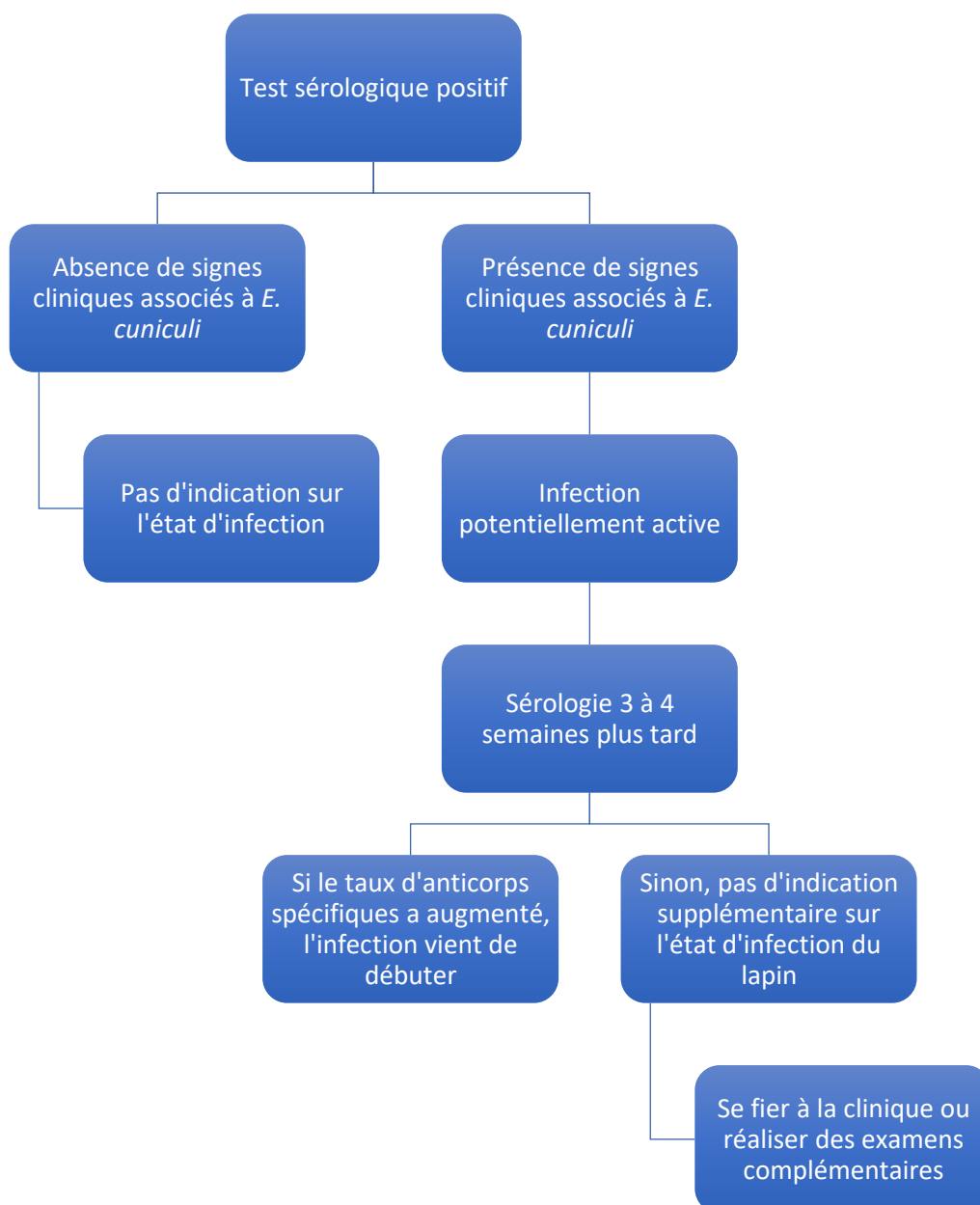


Figure 12 : Schéma récapitulatif de la marche à suivre en cas de test séropositif

2.3.2. Interprétation d'un test sérologique négatif

Un test sérologique négatif sur un lapin présentant des signes cliniques associés à l'encéphalitozoonose permet généralement d'exclure l'hypothèse de l'encéphalitozoonose (Keeble, 2011). Cependant, bien que cela soit rare, il arrive que des spores soient détectées en l'absence d'anticorps spécifiques pendant une infection chez un individu très jeune ou en cas de maladie immunosuppressive concomitante (Csokai, Joachim, et al., 2009).

Chez un lapin asymptomatique, un test séronégatif ne permet pas d'exclure *Encephalitozoon cuniculi*. En effet, lors du stade d'infection précoce, les premiers anticorps ne sont détectables que 3 semaines après l'infection initiale et les signes cliniques ne sont pas encore visibles (Keeble, 2011 ; Latney et al., 2014). Ce test devrait être suivi d'un autre test sérologique 4 semaines plus tard afin d'écarter l'hypothèse d'un stade précoce d'infection, avant la séroconversion (Keeble, 2011).

Un schéma récapitulatif de la marche à suivre en cas de test séronégatif est proposé en figure 13.

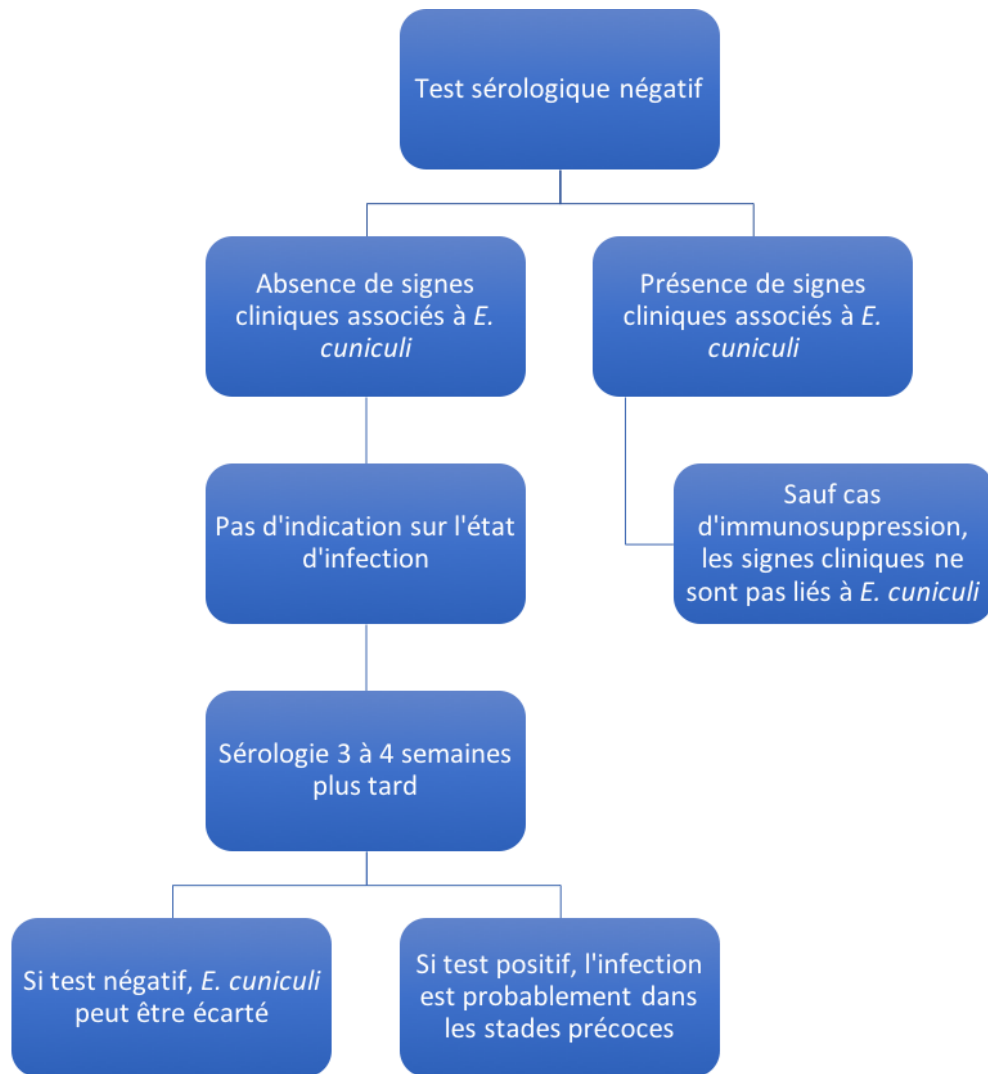


Figure 13 : Schéma récapitulatif de la marche à suivre en cas de test séronégatif

2.3.3. Intérêt de la recherche des anticorps IgM

Les anticorps spécifiques IgM pourraient être un outil de diagnostic approprié dans les premiers stades d'infection (Cox et al., 1979). En effet, puisque les anticorps IgM font partie de la réponse initiale du système immunitaire lors d'une infection, leur présence indique généralement un processus infectieux actif aigu (Cox et al., 1979 ; Jeklova, Jekl, et al., 2010).

Cependant, la détection d'anticorps IgM seule n'est pas fiable pour un diagnostic définitif de la maladie. En effet, la présence d'*Encephalitozoon cuniculi* ainsi que l'altération des tissus, sans laquelle les signes cliniques ne se développent pas, ne sont pas détectables avant plusieurs semaines suite à la séroconversion (Cox, Gallichio, 1978 ; Cox et al., 1979). De plus, le titrage des anticorps IgM spécifiques a également été démontré chez des lapins infectés latents (Jeklova, Jekl, et al., 2010). De même, le taux d'anticorps IgM chez des lapins atteints d'encéphalitozoonose ne diffère souvent pas de celui détecté chez des animaux porteurs latents (Künzel et al., 2018). Par conséquent, le niveau d'anticorps IgM seul n'est en général pas fiable pour diagnostiquer l'encéphalitozoonose chez le lapin (Künzel et al., 2018).

La détection simultanée des IgM et des IgG pourrait quant à elle renseigner sur le statut infectieux (aigu, infection active, réinfection) de l'animal et permettrait de ce fait d'effectuer un diagnostic d'encéphalitozoonose ante mortem. Récemment, un Western Blot quantitatif destiné à détecter les anticorps dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* a été développé (Desoubieux et al., 2017). Cette méthode d'analyse a montré une bonne performance dans le diagnostic d'infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin, avec une haute sensibilité de détection des IgG et IgM et presque 100% de spécificité pour les IgG et les IgM (Desoubieux et al., 2017). Ce test a permis une analyse plus précise de la réponse humorale que le test ELISA classique (Künzel, Fisher, 2018).

3. DETECTION DES SPORES

3.1. Détection des spores dans les fluides corporels

Pour les lapins présentant des signes cliniques associés à une encéphalitozoonose, l'examen des urines et du liquide cébrospinal peut conduire à un diagnostic ante mortem de l'infection (Wasson, Peper, 2000). En effet, l'excrétion de spores dans les urines peut être considérée comme le mode de dissémination principal d'*Encephalitozoon cuniculi*. La première spore dans les urines est détectée 3 à 5 semaines après la séroconversion, puis l'excrétion décline les mois suivants (Cox et al., 1979 ; Cox, Pye, 1975 ; Cox, Gallichio, 1978). Étant donné que l'excrétion des

spores dans l'urine a lieu de manière sporadique suite à l'infection aiguë, un résultat négatif n'exclut pas une infection (Cox et al., 1979 ; Csokai, Gruber, et al., 2009 ; Latney et al., 2014).

Chez le lapin, l'excrétion de spores d'*Encephalitozoon cuniculi* dans les fécès n'a pas été démontrée (Harcourt-Brown, Holloway, 2003).

Du fait de la petite taille des spores, la détection avec les méthodes habituelles de coloration (hématoxyline et éosine) est difficile. Des méthodes spécifiques telles que la coloration de Ziehl-Neelsen, l'immunofluorescence ou la chimiofluorescence sont plus sensibles (Weber et al., 1999).

Les deux colorations histochimiques les plus communément utilisées pour détecter les microsporidies dans les fluides sont la coloration de trichrome modifiée et l'utilisation d'un azurant optique tel que le calcofluor-white (figure 14) (Elizabeth S Didier et al., 1995 ; Weber et al., 1999 ; Wasson, Peper, 2000). La coloration de trichrome modifiée avec du chromotrope 2R colore les spores de microsporidies en rose avec une vacuole postérieure claire, une bande diagonale rose à l'intérieur de la spore et un fond bleu ou vert (Didier et al., 2000). Les azurants optiques tels que le calcofluor-white, l'uvitex 2B et le fungifluor ont une forte affinité pour la chitine (Didier et al., 2000). Les microsporidies apparaissent alors entourées d'un halo ovale turquoise vif sous rayons ultraviolets (longueur d'onde entre 395 et 490 nm) (Didier et al., 2000). La coloration de trichrome et l'utilisation d'azurant optique ont une sensibilité similaire (entre 80 et 100% selon les études et les laboratoires) et la mise en place simultanée des deux méthodes est conseillée pour optimiser la sensibilité de détection d'un petit nombre de spores de microsporidies dans les échantillons (Rinder et al., 1998 ; Ignatius et al., 1997 ; Elizabeth S Didier et al., 1995).

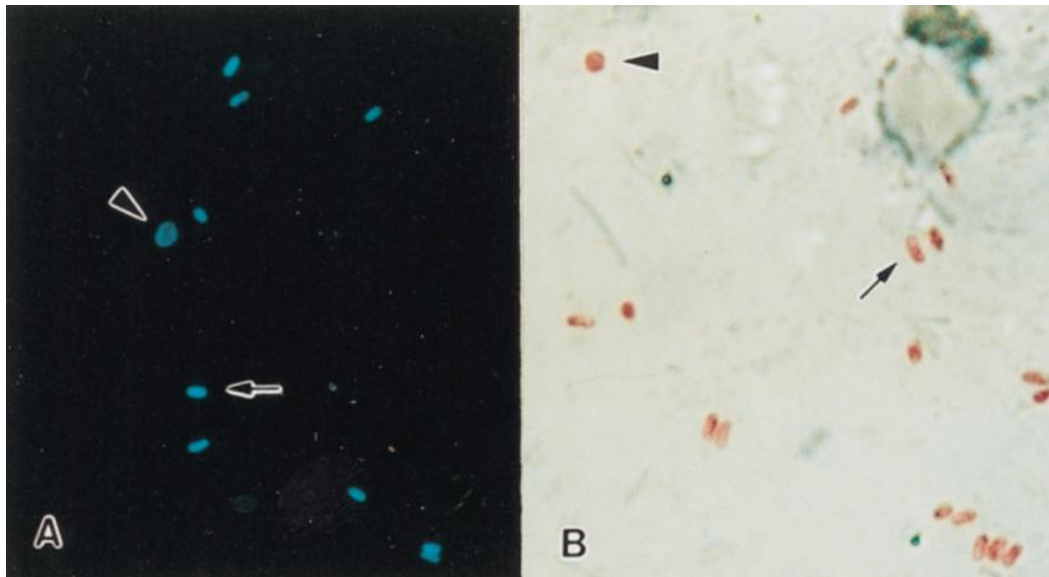


Figure 14 : Observation de microsporidies dans des échantillons de fécès au microscope optique, deux types de colorations (Didier et al., 2000)

A. *Encephalitozoon intestinalis* coloré par un azurant optique, le calcofluor-white, grossissement 850.

B. *Encephalitozoon intestinalis* coloré par la coloration de trichrome modifiée, grossissement 850.

3.2. Mise en évidence histopathologique

3.2.1. Histologie

3.2.1.1. Modifications histologiques de l'encéphale

Histopathologiquement, le diagnostic de l'encéphalitozoonose se fait par l'identification de lésions inflammatoires compatibles avec la présence d'*Encephalitozoon cuniculi* (Latney et al., 2014). Ces lésions sont le plus souvent observables dans le cerveau et les reins (Cox, Gallichio, 1978). Dans le cerveau, il s'agit d'une méningoencéphalite focale non suppurative à granulomateuse accompagnée d'infiltrations lymphoplasmocytaires périvasculaires et d'astrogliose (Cox, Gallichio, 1978 ; Latney et al., 2014).

3.2.1.2. Modifications histologiques des reins

Chez le lapin, les lésions histologiques observables dans les reins lors d'encéphalitozoonose chronique correspondent à une néphrite interstitielle lympho-plasmocytaire focale à segmentaire, avec parfois de la fibrose (Cox, Gallichio, 1978).

3.2.1.3. Modifications histologiques de l'œil

Lorsque l'œil est atteint, on observe des signes d'inflammation granulomateuse. Histologiquement, on peut observer une infiltration de cellules inflammatoires telles que des macrophages de grande taille et un petit nombre de cellules géantes plurinucléées dans la chambre antérieure au niveau de la rupture de la capsule du cristallin si elle a eu lieu (Giordano et al., 2005). L'iris et les corps ciliaires sont quant à eux infiltrés par des plasmocytes et des lymphocytes (Giordano et al., 2005). Des fibres de cristallin diffuses dégénératives ou nécrotiques peuvent également y être observées (Giordano et al., 2005). La chambre postérieure est remplie de cellules inflammatoires, responsables du collapsus de l'angle irido-cornéen (filtrant l'humeur aqueuse) et pouvant être à l'origine d'un glaucome (Giordano et al., 2005).

3.2.2. Localisation des spores d'*Encephalitozoon cuniculi*

3.2.2.1. Lors d'infection transmise horizontalement

Lors d'infection transmise horizontalement, le plus souvent par ingestion, l'infection se propage du système urinaire jusqu'au système nerveux. Ainsi, les spores sont détectables dans les reins 4 semaines après la séroconversion et dans le cerveau 8 semaines après la séroconversion (Cox, Gallichio, 1978). Chez les lapins naturellement infectés, les spores se détectent plus fréquemment dans les reins que dans le cerveau (Csokai, Joachim, et al., 2009 ; Csokai, Gruber, et al., 2009). La présence de spores intracellulaires n'est pas forcément associée à des modifications pathohistologiques (Shadduck et al., 1979). Dans les reins, les spores se multiplient

dans l'épithélium tubulaire puis lorsque leur cellule hôte meurt, elles sont libérées dans le milieu extracellulaire pour infecter de nouvelles cellules hôtes ou être excrétées dans les urines (Flatt, Jackson, 1970). Au fur et à mesure que l'infection progresse, la détection de spores dans le tissu devient moins fréquente (Flatt, Jackson, 1970 ; Csokai, Gruber, et al., 2009).

Plus rarement, les parasites peuvent être identifiés à l'intérieur des poumons, dans le foie et dans le tissu cardiaque (Cox et al., 1979).

3.2.2.2. Cas particulier de la transmission verticale

Dans le cas d'une infection transmise verticalement, in utero, en plus des localisations classiques, les spores d'*Encephalitozoon cuniculi* peuvent se trouver dans le cristallin (Giordano et al., 2005). Il s'agit de la seule structure de l'œil où elles sont observables (Giordano et al., 2005 ; Ashton et al., 1976). Elles sont visibles sous la forme de corps ovales de petite taille (2-3 µm), éosinophiliques, gram positifs mélangés aux cellules inflammatoires (Giordano et al., 2005).

3.2.3. Observation des spores d'*Encephalitozoon cuniculi*

3.2.3.1. A l'aide d'un microscope optique

Les méthodes de coloration histochimiques utilisées en laboratoire pour établir un diagnostic ne permettent pas d'identification de l'espèce de microsporidies (Didier et al., 2000). Cela peut poser problème en médecine humaine où plusieurs espèces d'*Encephalitozoon* sont potentiellement responsables des signes observés et nécessiteraient des traitements différents (Didier et al., 2000). L'observation au microscope optique et l'utilisation de colorations peut malgré tout aider à différencier l'infection par des microsporidies d'une autre infection par des protozoaires (Wasson, Peper, 2000).

Il existe 14 colorations recommandées pour la détection des spores de microsporidies dans les tissus (Rodríguez-Tovar et al., 2017) : le bleu alcian, le calcofluor-white, la coloration giemsa, la coloration de Gram, la coloration de Grocott, la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, la coloration Luna, la coloration bleue rapide Luxol, le trichrome de Masson, la coloration de trichrome modifiée (MTS), la coloration PAS (Periodic Acid-Schiff), la coloration de Van Gieson, la coloration de Warthin-Starry (WS) et la coloration de Ziehl-Neelsen. Une étude a conclu que la coloration de trichrome modifiée et la coloration de Gram ainsi que la coloration au calcofluor-white étaient les colorations les plus adaptées à la détection des spores d'*Encephalitozoon cuniculi*, en particulier dans un tissu rénal inflammatoire (Rodríguez-Tovar et al., 2017). L'ensemble des caractéristiques de ces différentes colorations est présenté dans le tableau 3, rangées par ordre d'efficacité dans la détection des spores d'*Encephalitozoon cuniculi*.

Tableau 3 : Synthèse des caractéristiques des colorations utilisées dans la détection histologique des microsporidies (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Coloration	Apparence	Avantage	Inconvénient
Trichrome modifié	Spores colorées en rouge ou rose <i>Voir fig. 15</i>	Les différentes structures de la spore peuvent être distinguées	Le tissu en arrière-plan n'est pas coloré uniformément
Calcofluor-white	Spores colorées en bleu vif Arrière-plan foncé <i>Voir fig. 16</i>	Les spores se distinguent facilement de l'arrière-plan	Il faut de l'expérience pour différencier une spore de <i>E. cuniculi</i> de celle d'un autre champignon
Gram	Spores colorées en bleu Tissu coloré en jaune <i>Voir fig. 17</i>	Les spores se distinguent du reste du tissu	Un œil exercé est nécessaire
Trichrome de Masson	Spores colorées en violet intense <i>Voir fig. 18</i>	Les spores se distinguent du reste du tissu	Les spores peuvent être confondues avec d'autres micro-organismes
Van Gieson	Spores colorées en gris à noir Tissu coloré en rose <i>Voir fig. 19</i>	Les spores se distinguent du reste du tissu	Structures internes de la spore non visibles
Luna	Spores colorées en violet ou rouge <i>Voir fig. 20</i>	La coloration permet de différencier, dans différentes couleurs, les différents stades de développement de la spore	Les spores peuvent apparaître floues
Bleu rapide de Luxol	Spores colorées en violet ou bleu <i>Voir fig. 21</i>	La coloration permet de différencier, dans différentes couleurs, les différents stades de développement de la spore	Structures internes de la spore non visibles
Bleu alcian	Spores légèrement colorées en violet Tissu coloré en bleu	La membrane de la spore est visible	Les spores peuvent être confondues avec d'autres micro-organismes et sont difficilement observables

Giemsa	Spores légèrement colorées en bleu	Aucun	Spores transparentes quasiment
Grocott	Spores colorées en marron foncé Tissu coloré en marron	Lorsque les spores sont visibles, on peut parfois distinguer le polaroplaste et la vacuole postérieure	Spores observables difficilement
Hématoxyline et éosine	Spores colorées en rose à violet <i>Voir fig. 22</i>	Coloration utilisées dans la plupart des laboratoires Permet d'observer la réaction inflammatoire	Spores observables, transparentes difficilement souvent
PAS	Spores faiblement colorées en violet	Aucun	Spores observables, se confondent avec d'autres micro-organismes difficilement
Warthin-Starry	Spores colorées en doré à marron	Aucun	Spores observables, se confondent avec d'autres micro-organismes difficilement
Ziehl-Neelsen	Spores légèrement colorées en bleu	Aucun	Spores la plupart du temps transparentes

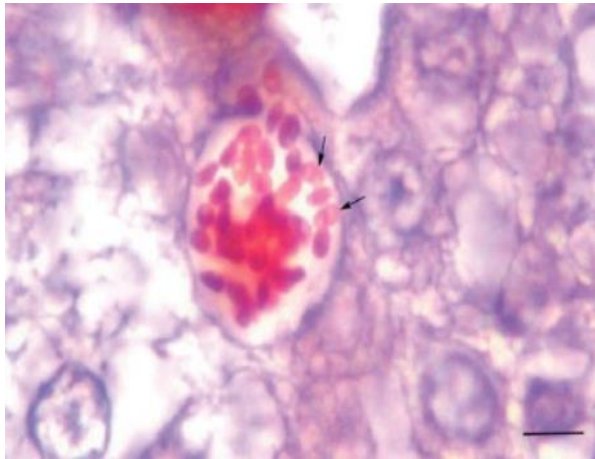


Figure 15 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration de trichrome modifiée (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les spores intraépithéliales sont les structures ovales rouges. Les tubes polaires correspondent à la bande rose plus foncée traversant les spores, sur leur plan équatorial (flèches). Barre = 10 µm.

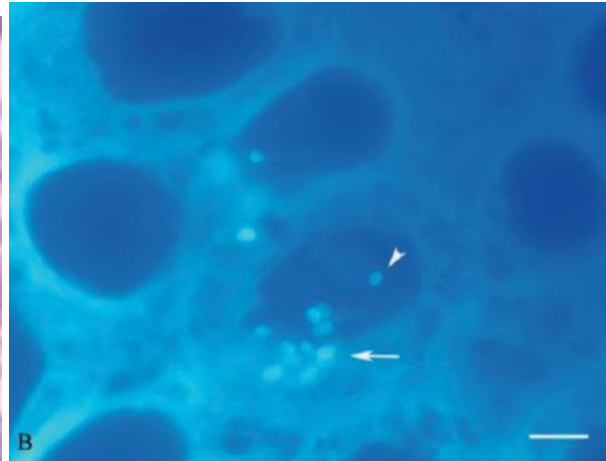


Figure 16 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration au calcofluor-white (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les spores sont les structures rondes fluorescentes visibles dans l'épithélium (flèche) ainsi que dans la lumière des tubules rénaux (pointe de flèche). Barre = 15 µm.

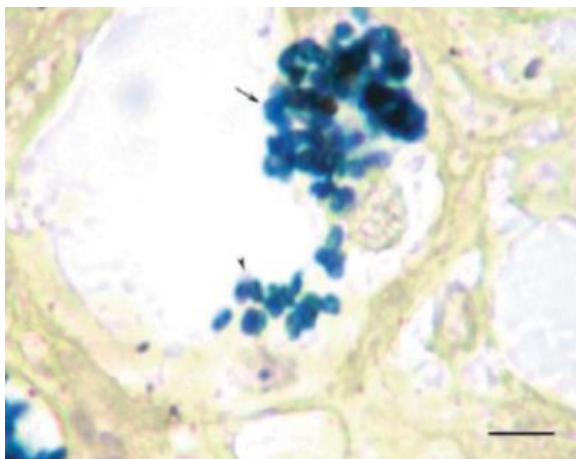


Figure 17 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration de Gram (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les spores intraépithéliales (flèche) et dans la lumière (tête de flèche) apparaissent en bleu foncé sur un fond jaune. Barre = 15 µm.

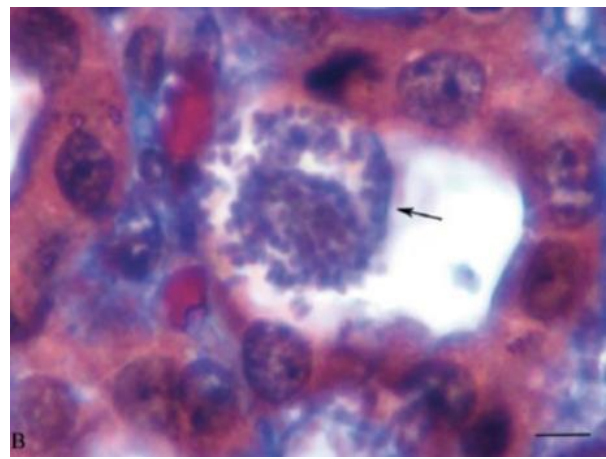


Figure 18 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration trichrome de Masson (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les spores sont visibles dans la lumière du tubules en tant que structures arrondies basophiles peu définies. Barre = 20 µm.

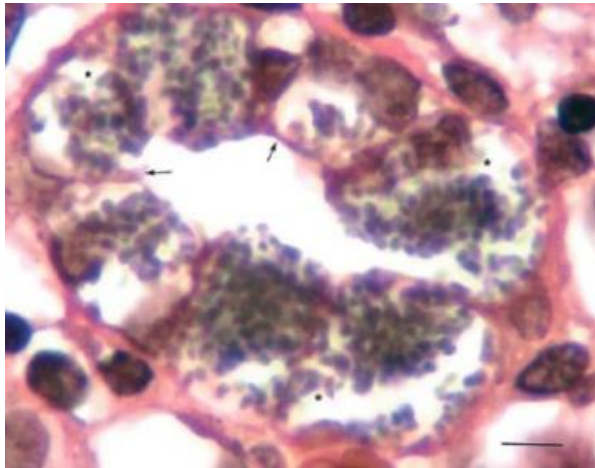


Figure 19 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration de Van Gieson (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les spores sont visibles dans la lumière du tubule en tant que structures arrondies foncées sur un fond rose. Barre = 20 µm.

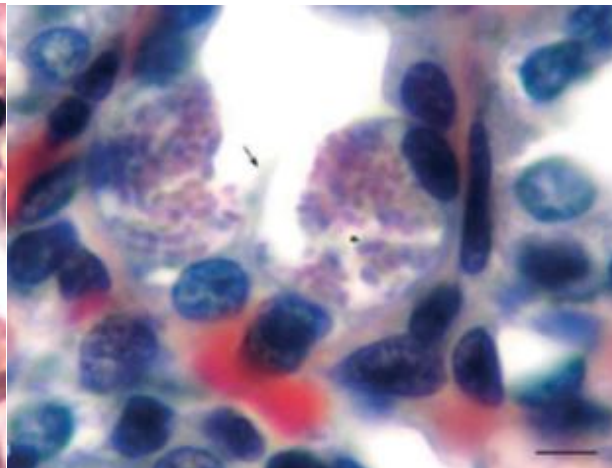


Figure 20 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration de Luna (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les différents stades de développement des spores intraépithéliales sont visibles dans différentes couleurs, allant du rouge au noir. Barre = 20 µm.

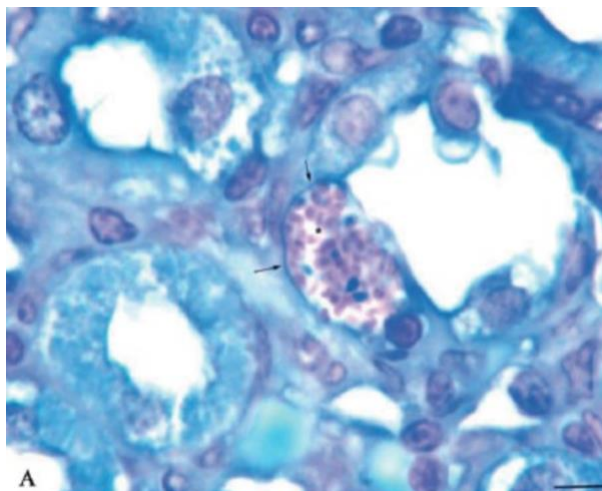


Figure 21 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration bleue rapide de Luxol (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les différents stades de développement des spores intraépithéliales sont visibles dans différentes couleurs, allant du violet au bleu foncé. Barre = 20 µm.

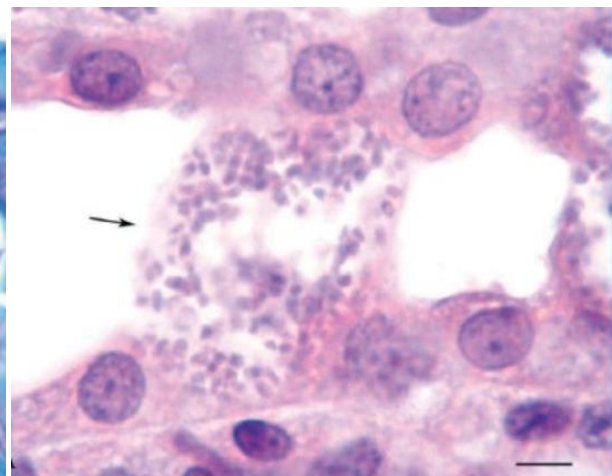


Figure 22 : Tissu rénal de lapin infecté par *E. cuniculi*, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (Rodríguez-Tovar et al., 2017)

Les spores apparaissent légèrement basophiles à transparentes (flèche), peu définies. Barre = 20 µm.

3.2.3.2. A l'aide d'un microscope électronique à transmission

L'observation au microscope électronique à transmission est considérée comme la méthode de choix pour l'identification des spores (E. S. Didier et al., 1995 ; Elizabeth S Didier et al., 1995). En effet, alors que les structures cellulaires sont difficilement observables au microscope optique, la présence ou non des vacuoles parasitophores, le nombre de spirales du tube polaire à l'intérieur de la spore ainsi que sa taille peuvent aider à l'identification de l'espèce du parasite au microscope électronique (figure 23) (Wasson, Peper, 2000 ; Didier et al., 2000). Cependant, cela reste une démarche couteuse en temps et en argent et qui manque de sensibilité, elle est donc très peu utilisée en pratique (Didier et al., 2000).

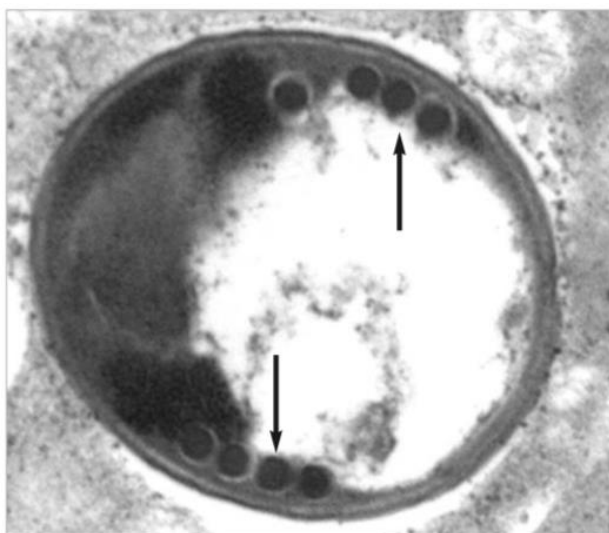


Figure 23 : Spore d'*Encephalitozoon cuniculi* observée au microscope électronique à transmission (Jordan, Zajac, et al., 2006)

On peut distinguer ici les différentes structures de la spores, dont le tube polaire (flèches). Chez *Encephalitozoon cuniculi*, le tube polaire forme entre 4 et 6 spirales.

4. AMPLIFICATION PAR PCR

La PCR (Polymerase Chain Reaction) a longtemps été considérée comme l'outil standard pour la détection des microsporidies en médecine humaine (Katzwinkel-

Wladarsch et al., 1997). Plusieurs études ont été menées afin de déterminer la valeur de la PCR pour le diagnostic ante mortem d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin (Jass et al., 2008 ; Csokai, Joachim, et al., 2009). Cet examen ne semble cependant fiable que pour l'analyse du cristallin lors d'uvéite phacoclastique (Künzel et al., 2008 ; Csokai, Joachim, et al., 2009).

4.1. PCR sur tissus infectés

D'une manière générale, la PCR semble être un outil diagnostique peu fiable pour la détection ante mortem d'*Encephalitozoon cuniculi* dans les tissus (Csokai, Joachim, et al., 2009 ; Latney et al., 2014). En effet, dans les échantillons de tissus, l'amplification d'ADN par PCR conventionnelle ou par PCR nichée est moins sensible que la détection histologique de spores après une coloration spécifique (Csokai, Joachim, et al., 2009). Cependant, la PCR sur le cristallin liquéfié retiré par phacoémulsification convient tout à fait pour la détection d'*Encephalitozoon cuniculi* chez les lapins présentant une uvéite phacoclastique (Künzel et al., 2008 ; Csokai, Joachim, et al., 2009). Cela semble être lié au nombre accru de spores se développant dans le cristallin, facilitant la détection de leur ADN par PCR (Latney et al., 2014).

4.2. PCR sur liquide cébrospinal (LCS)

La détection des spores par PCR dans des échantillons de liquide cébrospinal montre des sensibilités variables (Latney et al., 2014). L'étude de Jass et al a montré que le liquide cébrospinal des lapins atteints d'encéphalitozoonose comportait des concentrations supérieures en protéines ainsi qu'une augmentation de la quantité de lymphocytes comparé à celui d'un lapin sain (Jass et al., 2008). Ces modifications peuvent être associées à d'autres types d'affections et ne sont pas pathognomoniques d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Latney et al., 2014). De plus, du fait des risques potentiels associés au prélèvement, actuellement, l'analyse du liquide cébrospinal n'est pas une méthode envisageable pour le diagnostic ante mortem de l'encéphalitozoonose (Künzel, Fisher, 2018).

Selon les études, la recherche de l'ADN de spores d'*Encephalitozoon cuniculi* ne présente pas la même efficacité. Ainsi, dans l'étude de Jass et al, l'ADN du parasite a pu être détecté dans 39,5% des échantillons de LCS provenant de lapins suspects d'être atteints d'encéphalitozoonose alors que dans l'étude de Künzel et al et celle de Csokai et al, tous les échantillons provenant de lapins séropositifs sont revenus négatifs (Csokai, Joachim, et al., 2009 ; Künzel et al., 2008 ; Jass et al., 2008). Ainsi, du fait de sa sensibilité très basse et variable, la PCR sur le liquide cébrospinal est considérée comme étant un outil inefficace pour le diagnostic de l'encéphalitozoonose chez les lapins atteints de signes neurologiques (Jass et al., 2008 ; Csokai, Joachim, et al., 2009).

4.3. PCR sur urine

Sur des échantillons d'urine, la valeur de détection d'*Encephalitozoon cuniculi* par PCR a été remise en question pour le diagnostic ante mortem de la maladie, du fait de l'excrétion intermittente de spores chez le lapin, qu'il présente des signes cliniques ou non (Cox, Gallichio, 1978 ; Künzel et al., 2008 ; Jass et al., 2008 ; Cox et al., 1979 ; Csokai, Joachim, et al., 2009).

L'étude de Jeklova et al a démontré que la détection de l'ADN de spores d'*Encephalitozoon cuniculi* était possible par PCR chez des lapins infectés expérimentalement (Jeklova, Leva, et al., 2010). Chez les lapins infectés par voie orale, les spores ont pu être détectées dans les urines au bout de 7 jours (Jeklova, Leva, et al., 2010). L'excrétion a ensuite perduré puis décliné à partir de 12 semaines pour ensuite devenir sporadique (Jeklova, Leva, et al., 2010). Ainsi, lors de l'interprétation de résultats de PCR, il est indispensable de prendre en compte le fait que la détection des spores dépend entièrement du stade d'infection (aigu, chronique, réinfection...) (Latney et al., 2014).

Comme pour l'analyse du liquide cébrospinal, la détection des spores d'*Encephalitozoon cuniculi* dans l'urine par PCR montre des sensibilités différentes selon les études. En effet, dans l'étude de Künzel et al, tous les échantillons d'urine de lapin séropositifs sont négatifs, dans l'étude de Csokai et al, 29,7% des échantillons sont positifs et l'étude de Sied et al rapporte une sensibilité plus élevée, bien que

toujours basse, avec 48,7% d'échantillons d'urine positifs en PCR sur 18 lapins infectés (Künzel et al., 2008 ; Csokai, Joachim, et al., 2009 ; Sieg et al., 2012). Ainsi, la détection de spores d'*Encephalitozoon cuniculi* par PCR dans l'urine, tout comme dans le liquide cébrospinal, ne semble pas être suffisamment fiable pour le diagnostic de l'encéphalitozoonose chez le lapin.

5. AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES POSSIBLES

5.1. Détection d'anticorps dans les urines

Des anticorps IgG dirigés contre *Encephalitozoon cuniculi* ont pu être identifiés dans des échantillons d'urine de lapins dont l'infection a été confirmée par test sérologique (Furuya et al., 2009). Cependant, les résultats ont montré que les anticorps dirigés contre la paroi des spores ou contre le tube polaire d'*Encephalitozoon cuniculi* étaient uniquement détectés chez les animaux présentant une forte séropositivité (Furuya et al., 2009). De plus amples investigations sont recommandées pour déterminer la pertinence de l'utilisation de l'urine pour une détection non invasive d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi*.

5.2. Électrophorèse des protéines

Actuellement, l'électrophorèse de protéines seule manque de fiabilité pour le diagnostic de lapins suspects d'être atteints d'encéphalitozoonose étant donné que les concentrations en protéines chez les lapins suspects ou non d'être atteints d'encéphalitozoonose ne diffèrent pas de manière significative (Cray et al., 2009). En effet, lors d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi*, une augmentation des gamma globulines a notamment pu être mesurée par électrophorèse, mais cela peut également être remarqué chez des lapins non infectés par ce parasite (Cray et al., 2009). Cependant, l'association de l'électrophorèse avec un test sérologique ELISA pourrait être un examen complémentaire intéressant afin d'établir un diagnostic d'infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin (Cray et al., 2009).

5.3. Protéine C-réactive

Récemment, la mesure du taux de protéine C-réactive (CRP) a été proposée en association avec la mesure des anticorps IgM et IgG par un test ELISA afin d'accroître la spécificité de détection de l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Cray et al., 2015). En effet, chez les lapins présentant des signes cliniques compatibles avec une encéphalitozoonose, le taux de CRP semble plus élevé (entre 30 et 200 mg/L chez les lapins suspects, inférieur à 10 mg/L chez les lapins indemnes) (Cray et al., 2015 ; 2013). Cependant, la détection seule de cette protéine C-réactive ne permet pas de diagnostic étant donné qu'il s'agit d'une protéine non spécifique de la phase inflammatoire aiguë et qu'elle peut donc être détectée pour n'importe quel type d'inflammation (Künzel, Fisher, 2018).

5.4. Analyses complémentaires

Dans la plupart des cas, lors d'atteinte rénale liée à *Encephalitozoon cuniculi*, l'augmentation de l'azotémie est découverte de manière fortuite lors d'une analyse sanguine effectuée sur un lapin d'âge moyen à avancé (Künzel, Fisher, 2018 ; Künzel et al., 2008).

Une analyse biochimique complète, une numération formule sanguine et une analyse urinaire peuvent aider à la détection et à la prise en charge de maladies concomitantes pouvant exacerber les effets d'une infection chronique par *Encephalitozoon cuniculi* (Latney et al., 2014). Une hypophosphorémie et une diminution du rapport albumine/globulines sont par ailleurs souvent notées lors d'encéphalitozoonose (Jeklova, Jekl, et al., 2010).

5.5. Imagerie

Des examens d'imagerie tels que des radiographies, des scanners ou IRM peuvent être effectués afin d'écarter certaines hypothèses du diagnostic différentiel associé aux signes neurologiques des lapins (Latney et al., 2014).

V. TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

1. TRAITEMENT

Les signes cliniques associés à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* peuvent ou non être associés à la présence de spores intracellulaires mais sont surtout liés à l'inflammation causée par la rupture des cellules hôtes (Latney et al., 2014 ; Künzel, Joachim, 2010). Ainsi, le traitement à mettre en place vise la réduction de la prolifération des spores et de leur migration, la réduction de l'inflammation associée, la gestion des maladies concomitantes et la gestion des symptômes neurologiques sévères lorsqu'ils sont présents (Latney et al., 2014).

Encephalitozoon cuniculi faisant partie du groupe des microsporidies (possédant des caractéristiques fongiques et protozoaires), les études in vitro montrent une sensibilité à plusieurs antifongiques et benzimidazoles (Franssen et al., 1995). Aujourd'hui il n'existe que peu d'études contrôlées évaluant l'efficacité d'un traitement chez les lapins infectés par *Encephalitozoon cuniculi* (Künzel et al., 2008 ; Suter et al., 2001 ; Sieg et al., 2012 ; Ewringmann, Gobel, 1999). Ainsi, aujourd'hui, il n'existe pas protocole de traitement uniforme pour les lapins infectés par *Encephalitozoon cuniculi* et la plupart des traitements cliniques de l'encéphalitozoonose mis en place se fondent sur des rapports anecdotiques (Künzel, Fisher, 2018). Le fait qu'un certain nombre de lapins présentant des symptômes liés à l'encéphalitozoonose se soient améliorés spontanément sans qu'aucun traitement ne soit mis en place complique encore l'estimation de l'efficacité d'un traitement (Valencakova et al., 2008 ; Harcourt-Brown, 2008).

En plus de cela, les mesures thérapeutiques et de contrôle dépendent des manifestations cliniques de l'infection localisée au niveau du système nerveux central, du tractus urinaire ou de l'œil ou une combinaison des trois (Künzel, Joachim, 2010).

1.1. Traitement étiologique

1.1.1. Études *in vitro*

Plusieurs études *in vitro* ont tenté d'évaluer la sensibilité de *Encephalitozoon cuniculi* face à certaines molécules. Certains antibiotiques tels que la fumagilline, la sparfloxacine et l'oxytétracycline et certains benzimidazoles tels que l'albendazole, le fenbendazole et l'oxibendazole se sont montrés efficaces contre *Encephalitozoon cuniculi* dans plusieurs études ou rapports cliniques réalisés *in vitro* (Franssen et al., 1995 ; Waller, 1979 ; Beauvais et al., 1994 ; Shadduck et al., 1979).

1.1.2. Les benzimidazoles

Les benzimidazoles sont des inhibiteurs de la microtubuline et empêchent par conséquent le déroulement du tube polaire, rendant impossible l'invasion de nouvelles cellules hôtes par les spores de microsporidies (Keeble, 2011). Ces molécules empêchent la dissémination du parasite mais ne le tuent pas, impliquant ainsi la nécessité d'un traitement à long terme (Oglesbee, 2011).

Des réactions secondaires telles qu'une hypoplasie ou aplasie de la moëlle osseuse ou des nécroses de l'intestin grêle ont été observées lors de l'utilisation de benzimidazoles chez le lapin (Suter et al., 2001 ; Graham et al., 2014). De ce fait, il est important que les praticiens appliquent strictement les doses recommandées et les intervalles de traitements lorsqu'ils utilisent des benzimidazoles et surveillent les paramètres sanguins (numération formule, notamment) au cours du traitement (Künzel, Fisher, 2018).

1.1.2.1. Albendazole

Depuis les années 1990, l'albendazole a été identifié comme étant un traitement efficace pour lutter contre les microsporidioses chez l'Homme, notamment chez les patients immunodéprimés ou atteints du SIDA, en supprimant les signes cliniques

associés à l'infection (Beauvais et al., 1994 ; De Groote et al., 1995 ; Jass et al., 2008 ; Csokai, Joachim, et al., 2009). Cependant, des cas d'excrétion de spores par les urines suite au traitement ont été rapportés (Talabani et al., 2010).

Par la suite, l'utilisation thérapeutique de l'albendazole fut extrapolée de l'Homme au lapin. En effet, chez le lapin, l'albendazole a un effet inhibiteur sur le développement de la maladie par *Encephalitozoon cuniculi* et semble bien toléré (Künzel, Joachim, 2010). Par ailleurs, des études in vitro suggèrent que l'albendazole peut tuer l'organisme parasite tout en épargnant la cellule hôte (Fisher, Carpenter, 2012).

La posologie et la durée du traitement contre l'encéphalitozoonose ne sont pas déterminées chez le lapin. Ainsi, différents protocoles sont proposés dans la littérature. Harcourt-Brown recommande une dose empirique de 20 mg/kg d'albendazole une fois par jour pendant 3 à 14 jours (Harcourt-Brown, 2004). D'après Fisher et Carpenter, certains vétérinaires auraient obtenu des résultats favorables en administrant de l'albendazole par voie orale à la dose de 30 mg/kg une fois par jour pendant 30 jours (Fisher, Carpenter, 2012). Oglesbee recommande d'ajouter 30 jours supplémentaires à ce traitement en administrant cette fois de l'albendazole une fois par jour à la dose de 15 mg/kg (Oglesbee, 2011). Chez l'Homme, le traitement à base d'albendazole est donné à vie (Harcourt-Brown, 2004).

Cependant, l'albendazole est connu pour être embryotoxique et tératogène chez les lapins et induit de plus un effet toxique sur le foie lors d'utilisation prolongée (Kotler, Orenstein, 1998). De plus, cette molécule est associée de manière anecdotique à des cas de pancytopenie, de fièvre et de mort chez certains lapins (Franssen et al., 1995). Il est recommandé de réaliser des numérations formules et des examens biochimiques réguliers au cours du traitement (Fisher, Carpenter, 2012).

1.1.2.2. Fenbendazole

Depuis l'étude de Suter et al en 2001, appuyée ensuite par l'étude de Sieg et al, le traitement de choix pour traiter une infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin est à base de fenbendazole par voie orale à la dose de 20 mg/kg une fois par

jour pendant 28 jours (Suter et al., 2001 ; Künzel, Fisher, 2018 ; Latney et al., 2014 ; Sieg et al., 2012).

L'étude de Suter et al a en effet montré l'efficacité de l'administration du fenbendazole dans la prévention et le traitement des infections par *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin (Suter et al., 2001). En effet, ce traitement, administré à des lapins naturellement infectés par *Encephalitozoon cuniculi*, a permis l'élimination des spores du système nerveux central (Suter et al., 2001). L'étude de Sieg et al a quant à elle montré que les lapins ayant reçu du fenbendazole avaient 1,6 fois plus de chances de survivre jusqu'au 10^{ème} jour de traitement comparé aux lapins n'ayant pas reçu de fenbendazole lors de leur traitement (Sieg et al., 2012). De plus, les lapins traités avaient une meilleure chance de survie à long terme et une amélioration significative des troubles cliniques (Sieg et al., 2012).

Cependant, une étude récente menée par Abu-Akkada et al montre l'absence d'effet significatif de ce traitement au fenbendazole chez des lapins immunodéprimés en comparaison à des lapins immunodéprimés non traités (Abu-Akkada, Oda, 2016).

Malgré l'élimination des spores du tissu nerveux, les signes cliniques ne sont pas toujours réversibles (Suter et al., 2001 ; Abu-Akkada, Oda, 2016). Une explication possible à la réponse faible au traitement pour certains lapins atteints neurologiquement serait que les altérations inflammatoires granulomateuses du tissu nerveux causées par le développement du parasite persistent malgré une réduction du nombre de spores infectieuses (Künzel, Fisher, 2018). De plus, les infections par *Encephalitozoon cuniculi* sont le plus souvent chroniques, les manifestations cliniques peuvent varier et la durée d'incubation avant l'apparition de ces signes peut durer de quelques mois à plusieurs années et surviennent au moins quelques semaines après l'infection initiale, rendant l'évaluation de l'efficacité d'un traitement difficile (Csokai, Gruber, et al., 2009).

1.1.2.3. Oxibendazole

D'après une étude, un traitement à base d'oxibendazole peut être utilisé pour traiter l'encéphalitozoonose chez le lapin sans risque apparent (Deeb, Carpenter,

2004). Il consiste en l'administration d'oxibendazole per os à la dose de 30 mg/kg une fois par jour pendant 7 à 14 jours puis à la dose de 15 mg/kg une fois par jour pendant 30 à 60 jours (Deeb, Carpenter, 2004).

Cependant, une dépression médullaire a été rapportée suite à l'utilisation d'oxibendazole chez des lapins, ainsi des contrôles NF réguliers sont recommandés au cours du traitement (Fisher, Carpenter, 2012).

Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement.

1.2. Traitement symptomatique

1.2.1. Traitement anti-inflammatoire

1.2.1.1. Une utilisation controversée

Les troubles cliniques, notamment neurologiques, associés à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* ne seraient pas associés à la présence de l'organisme lui-même mais plutôt aux lésions inflammatoires se développant dans les organes cibles lorsque les cellules hôtes se rompent au moment de la libération des spores dans les tissus environnants (Künzel, Fisher, 2018 ; Feaga, 1997). Cette réaction inflammatoire a tendance à être de nature granulomateuse et peut persister même une fois que l'organisme infectieux n'est plus présent (Csokai, Gruber, et al., 2009). Ainsi, la mise en place d'un traitement anti-inflammatoire semble judicieuse afin de réduire cette réaction à l'origine des symptômes de l'encéphalitozoonose.

L'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire systémique est néanmoins remise en question car les altérations tissulaires se mettant en place lors de l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* sont souvent irréversibles (Künzel, Fisher, 2018). Il a été montré que la présence de lésions histologiques sévères du cerveau et des reins causés par *Encephalitozoon cuniculi* n'est pas nécessairement associée à l'expression de signes cliniques ; de plus, l'examen histopathologique du système nerveux central ne révèle pas de différence de sévérité des lésions cérébrales entre

les lapins présentant une infection clinique à *Encephalitozoon cuniculi* et ceux en infection latente (Csokai, Gruber, et al., 2009).

1.2.1.2. Corticothérapie

Étant utilisée chez d'autres espèces animales pour traiter les méningoencéphalites granulomateuses, la mise en place d'une corticothérapie, bien que controversée, est parfois conseillée chez le lapin afin de réduire l'inflammation du système nerveux central notamment (Künzel, Fisher, 2018 ; Künzel, Joachim, 2010 ; Latney et al., 2014).

Les avis à propos de la mise en place d'une corticothérapie pour le traitement d'une encéphalitozoonose chez le lapin divergent.

Certains cliniciens sont partisans de l'administration d'une dose unique de corticostéroïdes à action courte tels que la dexaméthasone à la dose de 0,1 mg/kg ou la prednisolone à la dose de 0,5 mg/kg en injection sous-cutanée pour contrôler l'inflammation associée au développement du parasite lorsque les signes neurologiques apparaissent de manière aiguë (Fisher, Carpenter, 2012 ; Linsart, 2012). Certains auteurs préconisent quant à eux une corticothérapie pendant 5 à 10 jours avec de la prednisolone à la dose de 1 à 2 mg/kg par jour, tout en indiquant qu'il n'est pas conseillé de continuer la corticothérapie plus longtemps à cause des risques d'immunosuppression (Quinton, 2008). Le succès du traitement de l'encéphalitozoonose s'évalue par l'observation d'amélioration ou de résolution des signes cliniques (Fisher, Carpenter, 2012).

Cependant, l'utilisation de glucocorticoïdes est discutée notamment pour leur effet potentiellement immunosuppresseur, connu chez le lapin (Harcourt-Brown, 2008 ; Keeble, 2011 ; Künzel, Joachim, 2010 ; Jeklova et al., 2008). Ils ont en effet une influence sur l'immunité à médiation cellulaire, qui représente pourtant le principal mécanisme de défense de l'organisme contre le pathogène (Künzel, Fisher, 2018). En effet, dans l'étude menée par Jeklova et al en 2008, 3 injections intramusculaires de dexaméthasone à la dose de 2 mg/kg toutes les 6 heures induit une diminution

significative du nombre de lymphocytes circulants ainsi que l'activité des hétérophiles (polynucléaires neutrophiles) pendant 72h (Jeklova et al., 2008). Dans une autre étude datant de 2010, Jeklova et al montre qu'une immunosuppression aiguë peut être induite par ce même protocole et exacerbe ou déclenche les signes cliniques causés par une infection par *Encephalitozoon cuniculi* (Jeklova, Leva, et al., 2010). Néanmoins, peu d'études évaluent la réponse et les effets immunosuppresseurs de la dexaméthasone à des doses inférieures à 2 mg/kg chez le lapin (Latney et al., 2014).

Certains auteurs déconseillent l'utilisation de dexaméthasone pour traiter l'inflammation causée par *Encephalitozoon cuniculi* ou les traumatismes crâniens pouvant être causés par les pertes d'équilibre pour plusieurs raisons (Latney et al., 2014). Premièrement, l'utilisation de dexaméthasone pour les traumatismes crâniens chez l'Homme n'est plus recommandée (Edwards et al., 2005). Ensuite, il a été montré que la dexaméthasone réduit l'efficacité de l'albendazole pour réduire la migration des spores et la rupture des cellules hôtes et potentialise la sévérité de l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* lors d'expérimentations sur des souris (Lallo et al., 2002). Enfin, aucune étude n'indique un effet thérapeutique lors d'encéphalitozoonose chronique chez le lapin de compagnie (Sieg et al., 2012).

Les corticoïdes sont de plus assez mal tolérés chez le lapin car ils peuvent entraîner un dysmicrobisme digestif ainsi que des troubles métaboliques (Linsart, 2012).

1.2.1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Du fait du risque connu d'immunosuppression induite par une corticothérapie chez les lapins infectés par *Encephalitozoon cuniculi*, certains auteurs recommandent plutôt l'utilisation d'un anti-inflammatoire non stéroïdien afin de contrôler l'inflammation (Jeklova, Leva, et al., 2010 ; Lallo et al., 2002 ; Latney et al., 2014). Ce type de traitement requiert toutefois de prendre les précautions nécessaires, notamment chez les animaux atteints d'insuffisance rénale concomitante (Latney et al., 2014).

Ainsi, un anti-inflammatoire non-stéroïdien tel que le meloxicam à la dose de 0,2 mg/kg administrée une à deux fois par jour per os pendant 7 jours peut être

conseillé pour diminuer les réactions inflammatoires provoquées par *Encephalitozoon cuniculi* et améliorer le confort de l'animal (Linsart, 2012).

1.3. Traitement adapté aux troubles nerveux

En plus du traitement étiologique limitant la dissémination du parasite dans le système nerveux et éventuellement du traitement anti-inflammatoire, un traitement de soutien adapté visant à contrôler les crises et les pertes d'équilibre ainsi qu'à améliorer le confort de l'animal et sa récupération doit être mis en place en cas d'atteinte neurologique (Künzel, Joachim, 2010).

1.3.1. Benzodiazépines

L'utilisation de benzodiazépines telles que le midazolam ou le diazépam est recommandée chez les lapins atteints de troubles neurologiques liés à l'encéphalitozoonose. Elles permettent d'une part de contrôler les éventuelles crises aiguës et peuvent éventuellement être utilisées en tant que sédation légère chez les animaux atteints d'un syndrome vestibulaire sévère à l'origine de pertes d'équilibre (Latney et al., 2014 ; Harcourt-Brown, 2008 ; Künzel et al., 2008). Cependant, l'utilisation à long terme (supérieure à 48h) de ces molécules n'est pas conseillée car elles suppriment la sensation de déséquilibre du système vestibulaire qui est un stimulus essentiel à la récupération des fonctions de l'équilibre du lapin (Thomas, 2000). Ainsi, les benzodiazépines peuvent être utilisées ponctuellement en injection sous-cutanée ou intraveineuse ou intramusculaire aux doses suivantes (Harcourt-Brown, 2004):

- Diazépam à la dose de 1 à 2 mg/kg
- Midazolam à la dose de 0,5 à 2 mg/kg

Le midazolam peut également être efficace par voie intra-nasale (Harcourt-Brown, 2004).

1.3.2. Physiothérapie

Il y a une dizaine d'années, la physiothérapie est devenue un aspect essentiel du traitement des lapins atteints d'un syndrome vestibulaire (Künzel et al., 2008 ; Oglesbee, 2011). Le fait d'encourager une activité dans les premiers stades de la maladie en mettant en place des exercices thérapeutiques et des massages des membres en cas de parésie pourrait même représenter la part la plus importante de la thérapie chez ces lapins, à condition que ces exercices soient faits sans stress pour l'animal et de telle sorte qu'ils stimulent le système nerveux déficitaire et renforcent le système musculo-squelettique (Oglesbee, 2011). Les exercices physiques varient en fonction de la sévérité des déficits vestibulaires (Künzel, Fisher, 2018). Ainsi, les exercices peuvent consister en une simple aide à se tenir droit, un support pour minimiser les pertes d'équilibres ou aider l'animal à effectuer des mouvements droits (Künzel, Fisher, 2018). Dans de nombreux cas, il semble suffisant de permettre au lapin de marcher librement mais sous surveillance afin de l'aider immédiatement en cas de perte d'équilibre (Künzel, Fisher, 2018). Ces exercices thérapeutiques doivent être réalisés sur une surface anti-dérapante plusieurs fois par jour, dans le calme, entre 10 à 30 minutes selon la sévérité des signes cliniques (Künzel, Fisher, 2018).

Au contraire, une période d'immobilisation suite à l'apparition aiguë du syndrome vestibulaire non seulement ralentit mais surtout réduit les chances de rétablissement (Thomas, 2000 ; Harcourt-Brown, 2008). Cependant, malgré les améliorations observées suite à une physiothérapie quotidienne, des déficits résiduels peuvent persister chez certains lapins (Künzel, Fisher, 2018).

Il est préférable d'hospitaliser les lapins atteints de troubles vestibulaires sévères car même les propriétaires expérimentés peuvent se sentir submergés par ces soins continus (Künzel, Fisher, 2018).

Par ailleurs, l'hydrothérapie est bien tolérée chez le lapin et peut s'avérer utile pour la rééducation des animaux présentant une paralysie des membres postérieurs (Keeble, 2011).

1.3.3. Nursing

L'objectif du nursing est de limiter au maximum les complications liées à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi*.

1.3.3.1. Adaptation de l'environnement

Pour cela, des modifications environnementales doivent être réalisées (Latney et al., 2014). Ainsi, le lapin doit être placé dans un environnement calme, sans stress, dans une cage étroite sans paroi métallique et avec un rembourrage doux afin d'amortir les chocs en cas de perte d'équilibre et de prévenir au mieux des éventuels traumatismes oculaires (figure 24) (Latney et al., 2014 ; Keeble, 2011 ; Harcourt-Brown, 2008).



Figure 24 : Aménagement d'un enclos de lapin souffrant de syndrome vestibulaire (Ronot, 2014)

Les parois de la cages sont en métal mais protégées par un coussin permettant d'éviter au lapin de se blesser mais lui offrant également un support pour l'aider à se déplacer ou se caler pendant les crises.

Il est conseillé de désinfecter les plaies cutanées superficielles induites par les pertes d'équilibre notamment et de nettoyer régulièrement l'arrière train de l'animal qui peut être souillé (Linsart, 2012).

1.3.3.2. Prise alimentaire

Le syndrome vestibulaire associé à l'encéphalitozoonose n'a pas tendance à diminuer l'appétit chez les lapins qui continuent à se nourrir, même lorsqu'il ne peuvent se tenir correctement (Künzel, Fisher, 2018). Le syndrome vestibulaire peut être à l'origine de nausées et de vomissements chez le chien et le chat. Le lapin n'étant pas sujet aux vomissements, les opinions quant à l'administration d'anti-nauséeux divergent. Alors que certains auteurs préconisent l'administration de méclizine à la dose de 2 à 12 mg/kg deux fois par jour per os ou de prochlorpérazine, utilisée en médecine humaine chez les patients souffrant de vertiges, à la dose de 0,2 à 0,5 mg/kg toutes les 8 heures per os, d'autres suggèrent que ces molécules sont non nécessaires (Künzel et al., 2008 ; Linsart, 2012 ; Harcourt-Brown, 2004 ; Oglesbee, 2011). Quoiqu'il en soit, certains lapins anorexiques nécessitent un gavage à la seringue avec une nourriture adaptée, toutes les 6 à 8h et éventuellement l'administration de prokinétiques car il est primordial de maintenir leur transit digestif (Oglesbee, 2011 ; Künzel, Fisher, 2018). Après avoir essayé au préalable d'hydrater à l'aide d'une seringue les animaux dont la prise de boisson spontanée est trop faible, il peut également être nécessaire de mettre en place une perfusion (Oglesbee, 2011).

Il est conseillé avant tout gavage de proposer au lapin une large sélection de végétaux verts frais tels que de la coriandre, de la laitue, du persil, des fanes de carotte, des feuilles de pissenlit ou des épinards et du foin de bonne qualité (Oglesbee, 2011). De nombreux lapins, même anorexiques, peuvent être intéressés par ce type d'aliments (Oglesbee, 2011). Il est également conseillé de proposer au patient ses granulés habituels (Oglesbee, 2011).

Les produits riches en glucides et en matières grasses sont contre-indiqués (Oglesbee, 2011).

1.3.4. Traitement des éventuelles autres causes de syndrome vestibulaire

Le diagnostic de certitude de l'encéphalitozoonose lors de troubles neurologiques étant difficile voire impossible du vivant de l'animal, il est possible d'être amené à traiter les autres causes principales de syndrome vestibulaire chez le lapin lorsque celles-ci n'ont pas pu être exclues du diagnostic différentiel (Künzel, Fisher, 2018).

Étant donné que les otites moyenne et interne constituent le principal diagnostic différentiel du syndrome vestibulaire chez le lapin, certains auteurs recommandent, en plus des traitements précédents, un traitement supplémentaire à base d'antibiotiques (Kunstýr, Naumann, 1985). L'antibiothérapie instaurée doit être bien tolérée chez le lapin, posséder une excellente diffusion cérébrale et être active notamment sur les pasteurelles (Linsart, 2012).

1.4. Traitement en cas de troubles rénaux

La prise en charge d'un lapin souffrant d'atteinte rénale liée à *Encephalitozoon cuniculi* consiste en un traitement d'une insuffisance rénale chronique mais aboutit dans la plupart des cas à l'euthanasie de l'animal du fait du pronostic sombre (Künzel, Joachim, 2010).

L'incontinence urinaire peut être prise en charge par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le carprofène à la dose de 2 à 4 mg/kg une fois par jour en injection sous-cutanée ou intraveineuse ou le méloxicam à la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg un fois par jour per os en association locale ou systémique en cas d'infection urinaire concomitante (Harcourt-Brown, 2004).

1.5. Prise en charge adaptée en cas d'atteinte oculaire

1.5.1. Traitement conservateur

Une étude a obtenu des résultats favorables suite à un traitement conservateur sur une uvéite secondaire à la rupture du cristallin liée à une infection par *Encephalitozoon cuniculi* chez un lapin mais reste isolée (Ewringmann, Gobel, 1999). Le protocole consistait en l'administration de dexaméthasone et d'oxytétracycline par voie systémique en association avec un traitement topique à base de dexaméthasone et de tétracycline pendant 14 jours (Ewringmann, Gobel, 1999). L'uvéite s'est alors résorbée avec cependant une persistance du granulome focal ainsi que de la cataracte (Ewringmann, Gobel, 1999). Une réponse médiocre aux traitements topiques est rapportée et résulte le plus souvent en une énucléation (Wolfer et al., 1993 ; Giordano et al., 2005).

1.5.2. Traitement chirurgical

Le retrait chirurgical du cristallin par phacoémulsification associé à un traitement médical est aujourd'hui considéré comme étant le traitement de choix pour les lapins atteints d'uvéite phacoclastique (Felchle, Sigler, 2002 ; Wolfer et al., 1995). Plus la chirurgie est précoce, plus les chances de récupération clinique sont grandes (Felchle, Sigler, 2002). Cependant, la chirurgie coûte cher, nécessite l'intervention d'un spécialiste et peut s'avérer difficile à cause de l'obstruction de la pupille par la masse granulomateuse (Wolfer et al., 1993). Une capsulectomie large est indiquée, quand cela est possible, car une régénération presque complète à partir de l'épithélium du cristallin peut prendre place en 3 mois chez les jeunes lapins (Gwon, 1990 ; Gwon et al., 1993). A la fin de l'intervention, toutes les substances viscoélastiques doivent impérativement être retirées de la chambre antérieure afin d'éviter une augmentation de pression intraoculaire post-opératoire (Felchle, Sigler, 2002).

Concernant le traitement médical à associer à la prise en charge chirurgicale, certains auteurs recommandent l'administration d'un traitement corticoïde en post-opératoire (Keeble, 2011). Cependant, l'administration de dexaméthasone par voie systémique peut provoquer une immunosuppression et ainsi exacerber la maladie

(Lallo et al., 2002). De plus, il a été montré que l'application de dexaméthasone sur l'œil pouvait entraîner une absorption systémique chez le lapin (Rosenblum et al., 1967). De ce fait, il faut rester prudent quant à l'utilisation de ce traitement. Un traitement topique anti-inflammatoire non stéroïdien s'avère être un choix plus prudent (Latney et al., 2014).

2. PROPHYLAXIE

2.1. Prophylaxie sanitaire

Afin de limiter la dissémination de l'infection dans les colonies de lapins (notamment en laboratoire ou en élevage), il est recommandé de retirer les lapins séropositifs, susceptibles d'excréter des spores. Cependant, un programme d'éradication complet nécessite une désinfection des équipements destinés aux lapins (Waller, 1979). Les spores d'*Encephalitozoon cuniculi* sont résistantes dans l'environnement mais la plupart des désinfectants sont efficaces pour les inactiver (Latney et al., 2014 ; Fisher, Carpenter, 2012). Les spores sont inactivées au contact de la javel (0,1%) pendant 10 minutes, et l'éthanol (70%) les élimine efficacement suite à un contact de 30 secondes (Jordan, DiCristina, et al., 2006 ; Waller, 1979). L'hydroxyde de sodium (1%), le formaldéhyde (0,3%) et le peroxyde d'hydrogène (1%) nécessitent un temps de contact de 30 minutes pour inactiver définitivement les spores d'*Encephalitozoon cuniculi* (Jordan, DiCristina, et al., 2006 ; Waller, 1979). Le fait d'ébouillanter pendant 5 minutes le matériel à désinfecter ou de le passer à l'autoclave à 120°C pendant 10 minutes tue toutes les spores du parasite (Waller, 1979).

2.2. Prophylaxie médicale

L'étude réalisée par Suter et al a montré que l'administration prophylactique de fenbendazole avant une infection expérimentale par *Encephalitozoon cuniculi* pouvait prévenir de l'infection par le parasite (Suter et al., 2001). En effet, les lapins ayant reçu du fenbendazole à la dose de 20 mg/kg quotidiennement 7 jours avant l'infection et

jusqu'à 2 ou 21 jours après sont restés séronégatifs jusqu'au 120^{ème} jour après l'inoculation par *Encephalitozoon cuniculi* (Suter et al., 2001). De plus, aucune spore d'*Encephalitozoon cuniculi* n'a été détectée lors de l'analyse post-mortem du tissu cérébral, 6 mois après inoculation (Suter et al., 2001). Aucune évaluation concernant la présence de spores dans les reins ou d'autres tissus n'a cependant été réalisée à l'occasion de cette étude.

Une étude récente a par ailleurs précisé la possible prévention de l'infection, dans une certaine mesure, par l'administration de fenbendazole pendant les 7 jours précédant une inoculation par *Encephalitozoon cuniculi* chez des lapins immunodéprimés (Abu-Akkada, Oda, 2016). Les modifications histologiques sur les animaux traités en prévention de l'infection étaient en effet moindres que chez les animaux non traités et que chez ceux traités après inoculation par le parasite (Abu-Akkada, Oda, 2016).

2.3. En pratique

Keeble et al donne un schéma de marche à suivre pour obtenir une colonie de reproduction indemne d'*Encephalitozoon cuniculi*, tout en précisant que le processus nécessite une gestion très stricte et coûte cher (Keeble, 2011).

Selon l'auteur, les jeunes lapins séronégatifs doivent être isolés du reste de la colonie. Dans la colonie, le taux d'anticorps devrait être testé toutes les deux semaines pendant 2 mois et tous les animaux séropositifs (même à un taux faible) devraient être retirés. Les analyses sérologiques devraient être répétées jusqu'à ce que tous les tests reviennent négatifs pendant un mois. Ces animaux seraient par conséquent aptes à intégrer une colonie de reproduction, bien que les tests sérologiques doivent être effectués mensuellement pour confirmer l'absence de la maladie (Keeble, 2011).

En ce qui concerne les lapins détectés séropositifs, le taux d'anticorps devrait être évalué 4 semaines plus tard pour déterminer s'il s'agit d'une infection active ou non. Le taux d'anticorps augmente avant que les spores ne soient excrétées par les urines, ainsi, on peut éviter la propagation de la maladie en retirant les lapins atteints

avant qu'ils n'excrètent (Keeble, 2011). Ils devraient être isolés et traités avec du fenbendazole (Suter et al., 2001 ; Sieg et al., 2012).

Cela semble difficilement réalisable en pratique, notamment dans les grandes exploitations. Ainsi, afin de réduire le risque d'infections, l'auteur conseille dans ce cas de réaliser des traitements prophylactiques au fenbendazole, une désinfection régulière de l'environnement des lapins (dont les bols de nourriture et d'eau) et de placer les bols de nourriture et d'eau en hauteur afin d'éviter leur contamination par de l'urine. Dans ces conditions, les lapins devraient être testés et présentés l'un à l'autre seulement s'ils sont tous les deux séropositifs ou tous les deux séronégatifs (Keeble, 2011).

Keeble et al recommande d'effectuer un traitement prophylactique de tous les lapins acquis récemment par les propriétaires et présentés à la clinique vétérinaire. Cela implique de traiter l'animal pendant 28 jours et préviendrait tout risque d'apparition de signes cliniques d'une infection acquise auparavant. Cela n'empêche cependant pas une future infection (Keeble, 2011).

Le praticien vétérinaire peut également jouer un rôle dans la contamination des lapins par *Encephalitozoon cuniculi*. Ainsi, l'éthanol devrait être utilisé entre chaque visite pour désinfecter les surfaces avec lesquelles le lapin est entré en contact (Keeble, 2011).

CONCLUSION

Encephalitozoon cuniculi est un parasite atypique par bien des aspects. Tout d'abord, ses caractéristiques morphologiques et moléculaires lui ont valu de nombreux débats quant à sa place dans la classification taxonomique. Il appartient aujourd'hui au règne des *fungi*, de par ses nombreux points communs avec les champignons tels que sa capacité à produire des spores, spores comportant une paroi composée de tréhalose et de chitine qui sont des protéines souvent associées aux champignons, et malgré ses caractéristiques le rapprochant des cellules procaryotes. *Encephalitozoon cuniculi* ainsi que toutes les microsporidies possèdent une particularité morphologique tout à fait remarquable qui leur est propre : le tube polaire. Cette structure joue un rôle indispensable au processus d'invasion des cellules hôtes et permet d'identifier les différentes espèces de microsporidies par le nombre de spirales qu'elle forme à l'intérieur de la spore mature.

Comme le montrent les nombreuses études sérologiques qui ont été réalisées, ce parasite est présent dans le monde entier, que ce soit chez des lapins d'élevage, domestiques ou de laboratoire, chez des animaux à priori sains tout comme présentant des signes cliniques associables à l'encéphalitozoonose. Ces signes cliniques sont par ailleurs extrêmement variables d'un individu à un autre et peuvent apparaître quelques semaines à années après l'inoculation par le parasite tout comme ne jamais s'exprimer. *Encephalitozoon cuniculi* requiert en effet plusieurs semaines suite à son inoculation, le plus souvent par inhalation ou ingestion d'urine contaminée, avant d'atteindre ses organes cibles que sont le système nerveux, les reins et l'œil. Les lésions alors occasionnées dépendent en partie de la réponse immunitaire mise en place par l'organisme. Les lésions du tissu nerveux consistent la plupart du temps en des infiltrations inflammatoires périvasculaires pouvant être discrètes ou alors se développer en une méningoencéphalite granulomateuse. Curieusement, la zone la plus fréquemment lésée lors d'une infection par *Encephalitozoon cuniculi* est le cerveau et non le système vestibulaire comme on pourrait l'imaginer au vu du syndrome vestibulaire central fréquemment associé à la maladie. Les symptômes neurologiques observés lors d'encéphalitozoonose sont un syndrome vestibulaire caractérisé par un port de tête penché et des pertes d'équilibre notamment, de la parésie ainsi que d'autres symptômes moins fréquents tels que des convulsions, des

tremblements et des changements de comportement. Les lésions rénales correspondent à une néphrite granulomateuse et occasionnent chez l'animal une insuffisance rénale pouvant passer inaperçue plusieurs années. L'atteinte de l'œil, et plus précisément du cristallin, par *Encephalitozoon cuniculi* nécessite une infection *in utero*, période pendant laquelle la capsule du cristallin est fine et très vascularisée, permettant le passage du parasite. Elle se caractérise le plus souvent par une uvéite dite phacoclastique, souvent détectée suite à l'apparition d'une masse blanche dans l'œil.

Le diagnostic *ante mortem* de l'encéphalitozoonose chez le lapin est difficile et nécessite des explorations supplémentaires. L'analyse sérologique est la méthode de diagnostic la plus souvent utilisée en pratique et en laboratoire mais son interprétation n'est pas toujours des plus fiables et dépend du stade d'infection de l'animal.

Le pronostic associé à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* varie énormément en fonction des symptômes observés. Ainsi, les lapins dont les reins sont fortement atteints ne survivent en général pas alors que ceux présentant une atteinte de l'œil ont un très bon pronostic. Aucun protocole de traitement clair n'existe aujourd'hui. Cependant, la plupart des praticiens se fondent actuellement sur l'étude de Suter et al (2001) et administrent du fenbendazole per os pendant 28 jours à la dose de 20 mg/kg afin d'éliminer le parasite. Un autre aspect du traitement de l'encéphalitozoonose vise à réduire l'inflammation causée par le parasite dans les tissus infectés mais la question de son efficacité se pose, notamment lors d'infections chroniques, du fait du caractère irréversible des lésions déjà occasionnées. Un aspect récent de la prise en charge des lapins atteints de signes neurologiques associés à l'encéphalitozoonose consiste à mettre en place de la physiothérapie quotidiennement au cours du traitement ainsi que des mesures de *nursing* visant à améliorer le confort de l'animal et son rétablissement. Aujourd'hui, le traitement de choix de l'uvéite phacoclastique est une extraction du cristallin par phacoémulsification. Il s'agit d'une intervention qui coûte cher au propriétaire et qui nécessite l'intervention de spécialistes.

De nombreuses études cherchant à caractériser la réponse immunitaire de l'organisme face à l'infection par *Encephalitozoon cuniculi* ont été réalisées. Tout d'abord réalisées sur des souris, quelques études récentes se penchent aujourd'hui sur la réponse immunitaire des lapins face à l'infection. L'ensemble de ces études

s'accorde sur l'importance de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et questionne celle de la réponse immunitaire à médiation humorale, lui supposant un rôle à long terme qu'il serait intéressant d'étudier, notamment en médecine humaine pour les patients atteints du VIH pouvant être infectés par ce parasite.

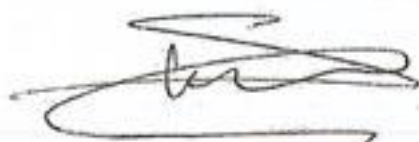
Pour conclure, bien que de nombreuses études se penchent sur le parasite *Encephalitozoon cuniculi*, de nombreuses questions demeurent sans réponse. Ces questions concernent notamment la prise en charge optimale de cette maladie chez le lapin, le meilleur protocole pour éliminer le parasite de l'organisme, pour limiter les lésions tissulaires à l'origine des signes cliniques et pour optimiser le rétablissement de l'animal. Les méthodes de diagnostic nécessitent également d'être optimisées pour permettre un diagnostic *ante mortem*. Les recherches concernant *Encephalitozoon cuniculi* sont aujourd'hui en plein essor. Rien qu'au cours de l'écriture de cette thèse, une petite dizaine d'articles à ce sujet sont parus dans la littérature, montrant l'intérêt grandissant du monde scientifique pour ce parasite. Cet intérêt s'explique entre autre par le potentiel zoonotique de ce pathogène, posant problème chez les patients immunodéprimés tels que ceux atteints par le VIH ou alors ayant subi une greffe nécessitant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. Les données concernant *Encephalitozoon cuniculi* auront encore beaucoup évolué dans quelques années et permettront peut-être de répondre aux nombreuses problématiques qui se posent encore aujourd'hui.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Stéphane BERTAGNOLI, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Marie HOYEZ intitulée « Infection à *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin : synthèse bibliographique et état des connaissances » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 13/11/2019
Professeur Stéphane BERTAGNOLI
Enseignant-chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Pierre SANS



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christophe PASQUIER



Pr Christophe PASQUIER
Virologie - Plateau Technique d'Infectiologie
Institut Fédératif de Biologie
330 av. de Grande Bretagne
F 31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu et autorisation de l'impression :
Présidente de l'Université Paul Sabatier
Madame Régine ANDRE-OBRECHT

La Présidente de l'Université Paul Sabatier,
par délégation,
Le Vice-Président de la CPVU
Richard GUILLET



Mme Marie HOYEZ
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018
a validé son année d'approfondissement le : 03/10/2019
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABU-AKKADA, S.S. et ODA, S.S., 2016. Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in immunosuppressed rabbits with fenbendazole. In : *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2016. Vol. 17, n° 2, p. 98-105.
- ARISUE, N., SANCHEZ, L.B., WEISS, L.M., et al., 2002. Mitochondrial-type hsp70 genes of the amitochondriate protists, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and two microsporidians. In : *Parasitology International*. 2002. Vol. 51, p. 9-16.
- ASHTON, N., COOK, C. et CLEGG, F., 1976. Encephalitozoonosis (nosematosis) causing bilateral cataract in a rabbit. In : *British Journal of Ophthalmology*. 1976. Vol. 60, n° 9, p. 618-631. DOI 10.1136/bjo.60.9.618.
- BANEUX, P.J.R. et POGNAN, F., 2003. *In utero* transmission of *Encephalitozoon cuniculi* strain type I in rabbits. In : *Laboratory Animals*. 2003. Vol. 37, n° 2, p. 132-138. DOI 10.1258/00236770360563778.
- BEAURIN, D., 2006. *Séroprévalence d'Encephalitozoon cuniculi chez le lapin de compagnie en Région Parisienne*. Thèse de doctorat vétérinaire. S.I. : Faculté de Médecine, Créteil.
- BEAUVAIS, B., SARFATI, C., CHALLIER, S., et al., 1994. In vitro model to assess effect of antimicrobial agents on *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994. Vol. 38, n° 10, p. 2440-2448. DOI 10.1128/AAC.38.10.2440.
- BENZ, P., MAAß, G., CSOKAI, J., et al., 2011. Detection of *Encephalitozoon cuniculi* in the feline cataractous lens. In : *Veterinary Ophthalmology*. 2011. Vol. 14, p. 37-47. DOI 10.1111/j.1463-5224.2011.00873.x.
- BEVAN, M.J., 2004. Helping the CD8+ T-cell response. In : *Nature Reviews Immunology*. 2004. Vol. 4, n° 8, p. 595-602.
- BIDERRE, C., PAGÈS, M., MÉTÉNIER, G., et al., 1995. Evidence for the smallest nuclear genome (2.9 Mb) in the microsporidium *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1995. Vol. 74, n° 2, p. 229-231. DOI 10.1016/0166-6851(95)02495-6.

- BOHNE, W., BÖTTCHER, K. et GROß, U., 2011. The parasitophorous vacuole of *Encephalitozoon cuniculi*: Biogenesis and characteristics of the host cell–pathogen interface. In : *International Journal of Medical Microbiology*. 2011. Vol. 301, n° 5, p. 395-399. DOI 10.1016/j.ijmm.2011.04.006.
- BOHNE, W., FERGUSON, D.J.P., KOHLER, K., et al., 2000. Developmental expression of a tandemly repeated, glycine- and serine-rich spore wall protein in the microsporidian pathogen *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Infection and Immunity*. 2000. Vol. 68, n° 4, p. 2268-2275. DOI 10.1128/IAI.68.4.2268-2275.2000.
- BOOT, R., HANSEN, A.K., HANSEN, C.K., et al., 2000. Comparison of assays for antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits. In : *Laboratory Animals*. 2000. Vol. 34, n° 3, p. 281-289. DOI 10.1258/002367700780384726.
- BURRI, L., WILLIAMS, B.A.P., BURSAC, D., et al., 2006. Microsporidian mitosomes retain elements of the general mitochondrial targeting system. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. Vol. 103, n° 43, p. 15916-15920. DOI 10.1073/pnas.0604109103.
- CAVALIER-SMITH, T., 1991. Archamoebae: the ancestral eukaryotes? In : *Biosystems*. 1991. Vol. 25, n° 1-2, p. 25-38. DOI 10.1016/0303-2647(91)90010-I.
- CHISHTI, M. et HENKIND, P., 1970. Spontaneous rupture of anterior lens capsule (phacoanaphylactic endophthalmitis). In : *American Journal of Ophthalmology*. 1970. Vol. 69, n° 2, p. 264-270. DOI 10.1016/0002-9394(70)91289-4.
- COX, J.C. et GALLICCHIO, H.A., 1978. Serological and histological studies on adult rabbits with recent, naturally acquired encephalitozoonosis. In : *Research in Veterinary Science*. 1978. Vol. 24, p. 260-261.
- COX, J.C., HAMILTON, R.C. et ATTWOOD, H.D., 1979. An investigation of the route and progression of *Encephalitozoon cuniculi* infection in adult rabbits. In : *The Journal of Protozoology*. 1979. Vol. 26, n° 2, p. 260-265. DOI 10.1111/j.1550-7408.1979.tb02776.x.
- COX, J.C. et PYE, D., 1975. Serodiagnosis of nosematosis by immunofluorescence using cell-culture-grown organisms. In : *Laboratory Animals*. 1975. Vol. 9, n° 4, p. 297-304. DOI 10.1258/002367775780957124.

- CRAY, C., ARCIA, G., SCHNEIDER, R., et al., 2009. Evaluation of the usefulness of an ELISA and protein electrophoresis in the diagnosis of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits. In : *American Journal of Veterinary Research*. 2009. Vol. 70, n° 4, p. 478-482. DOI 10.2460/ajvr.70.4.478.
- CRAY, C., MCKENNY, S., PERRITT, E., et al., 2015. Utility of IgM titers with IgG and C-Reactive Protein quantitation in the diagnosis of suspected *Encephalitozoon Cuniculi* infection in rabbits. In : *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2015. Vol. 24, n° 3, p. 356-360. DOI 10.1053/j.jepm.2015.06.017.
- CRAY, C., RODRIGUEZ, M. et FERNANDEZ, Y., 2013. Acute phase protein levels in rabbits with suspected *Encephalitozoon cuniculi* infection. In : *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2013. Vol. 22, n° 3, p. 280-286. DOI 10.1053/j.jepm.2013.08.008.
- CSOKAI, J., FUCHS-BAUMGARTINGER, A., MAASS, G., et al., 2010. Detection of *Encephalitozoon cuniculi* infection (strain II) by PCR in a cat with anterior uveitis. In : *Veterinary Medicine Austria*. 2010. Vol. 97, p. 210-215.
- CSOKAI, J., GRUBER, A., KÜNZEL, F., et al., 2009. Encephalitozoonosis in pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): pathohistological findings in animals with latent infection versus clinical manifestation. In : *Parasitology Research*. 2009. Vol. 104, n° 3, p. 629-635. DOI 10.1007/s00436-008-1239-2.
- CSOKAI, J., JOACHIM, A., GRUBER, A., et al., 2009. Diagnostic markers for encephalitozoonosis in pet rabbits. In : *Veterinary Parasitology*. 2009. Vol. 163, n° 1-2, p. 18-26. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.03.057.
- DALL, D.J., 1983. A theory for the mechanism of polar filament extrusion in the microspora. In : *Journal of Theoretical Biology*. 1983. Vol. 105, n° 4, p. 647-659. DOI 10.1016/0022-5193(83)90225-4.
- DAVIDSON, M.G. (North C.S.U., NASISSE, M.P., JAMIESON, V.E., et al., 1991. Traumatic anterior lens capsule disruption. In : *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*. 1991. Vol. 27, n° 4, p. 410-414.
- DE GROOTE, M.A., VISVESVARA, G., WILSON, M.L., et al., 1995. Polymerase Chain Reaction and culture confirmation of disseminated *Encephalitozoon cuniculi* in a patient

- with AIDS: successful therapy with albendazole. In : *Journal of Infectious Diseases*. 1995. Vol. 171, n° 5, p. 1375-1378. DOI 10.1093/infdis/171.5.1375.
- DEEB, B.J. et CARPENTER, J.W., 2004. Neurologic and musculoskeletal diseases. In : *Quesenberry KE, Carpenter JW: Clinical Medicine and Surgery, 2nd edn.—Saunders*. 2004. p. 203–210.
- DELAGUILA, C., IZQUIERDO, F., GRANJA, A., et al., 2006. *Encephalitozoon* microsporidia modulates p53-mediated apoptosis in infected cells. In : *International Journal for Parasitology*. 2006. Vol. 36, n° 8, p. 869-876. DOI 10.1016/j.ijpara.2006.04.002.
- DEPLAZES, P., MATHIS, A., BAUMGARTNER, R., et al., 1996. Immunologic and molecular characteristics of *Encephalitozoon*-like microsporidia isolated from humans and rabbits indicate that *Encephalitozoon cuniculi* is a zoonotic parasite. In : *Clinical Infectious Diseases*. 1 mars 1996. Vol. 22, n° 3, p. 557-559. DOI 10.1093/clinids/22.3.557.
- DESOUBEAUX, G., PANTIN, A., PESCHKE, R., et al., 2017. Application of Western blot analysis for the diagnosis of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits: example of a quantitative approach. In : *Parasitology Research*. février 2017. Vol. 116, n° 2, p. 743-750. DOI 10.1007/s00436-016-5343-4.
- DIDIER, E. et WEISS, L., 2011. Microsporidiosis: not just in AIDS patients. In : *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2011. Vol. 24, n° 5, p. 490-495. DOI 10.1097/QCO.0b013e32834aa152.
- DIDIER, E.S., 1994. IFN- γ and LPS induce murine macrophages to kill *Encephalitozoon cuniculi* in vitro. In : *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1994. Vol. 41, p. 34S.
- DIDIER, E.S., 1995. Reactive nitrogen intermediates implicated in the inhibition of *Encephalitozoon cuniculi* (phylum Microspora) replication in murine peritoneal macrophages. In : *Parasite immunology*. 1995. Vol. 17, n° 8, p. 405–412.
- DIDIER, E.S., BOWERS, L.C., MARTIN, A.D., et al., 2010. Reactive nitrogen and oxygen species, and iron sequestration contribute to macrophage-mediated control of *Encephalitozoon cuniculi* (Phylum Microsporidia) infection *in vitro* and *in vivo*. In : *Microbes and infection*. 2010. Vol. 12, n° 14-15, p. 1244–1251.

- DIDIER, E.S., DIDIER, P.J., SNOWDEN, K.F., et al., 2000. Microsporidiosis in mammals. In : *Microbes and Infection*. 2000. Vol. 2, n° 6, p. 709-720. DOI 10.1016/S1286-4579(00)00354-3.
- DIDIER, E.S., MADDY, J.A., BRINDLEY, P.J., et al., 2005. Therapeutic strategies for human microsporidia infections. In : *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2005. Vol. 3, n° 3, p. 419-434. DOI 10.1586/14787210.3.3.419.
- DIDIER, Elizabeth S, ORENSTEIN, J.M., ALDRAS, A., et al., 1995. Comparison of three staining methods for detecting microsporidia in fluids. In : *Journal of Clinical Microbiology*. 1995. Vol. 33, n° 12, p. 3138-3145.
- DIDIER, E.S., SOKOLOVA, Y.Y., ALVAREZ, X., et al., 2009. *Encephalitozoon cuniculi* (Microsporidia) suppresses apoptosis in human macrophages (133.12). In : *The Journal of Immunology*. 2009. Vol. 182, n° 1.
- DIDIER, E.S., VARNER, P.W., DIDIER, P.J., et al., 1994. Experimental microsporidiosis in immunocompetent and immunodeficient mice and monkeys. In : *Folia parasitologica*. 1994. Vol. 41, n° 1, p. 1–11.
- DIDIER, E. S., VOSSBRINCK, C.R., BAKER, M.D., et al., 1995. Identification and characterization of three *Encephalitozoon cuniculi* strains. In : *Parasitology*. 1995. Vol. 111, n° 4, p. 411-421. DOI 10.1017/S0031182000065914.
- DIDIER, E.S. et WEISS, L.M., 2006. Microsporidiosis: current status. In : *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2006. Vol. 19, n° 5, p. 485-492. DOI 10.1097/01.qco.0000244055.46382.23.
- DUBEY, J.P., BROWN, C.A., CARPENTER, J.L., et al., 1992. Fatal toxoplasmosis in domestic rabbits in the USA. In : *Veterinary Parasitology*. 1992. Vol. 44, n° 3-4, p. 305-309. DOI 10.1016/0304-4017(92)90127-U.
- EDWARDS, P., ARANGO, M. et BALICA, L., 2005. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury—outcomes at 6 months. In : *The Lancet*. 2005. Vol. 365, n° 9475, p. 1957–1959.

- ENRIQUEZ, F.J., 1997. Microsporidia: immunity and immunodiagnosis. In : *Abstract 2nd Workshop on Microsporidiosis and Cryptosporidiosis in Immunodeficient Patients, Ceske Budejovice, Czech Republic*. S.l. : s.n. 1997.
- EWINGMANN, A. et GOBEL, T., 1999. Examinations on clinics and therapy of encephalitozoonosis in pet rabbits. In : *Kleintierpraxis*. 1999. Vol. 44, n° 5, p. 357-372.
- FASSHAUER, V., GROSS, U. et BOHNE, W., 2005. The Parasitophorous Vacuole Membrane of *Encephalitozoon cuniculi* Lacks Host Cell Membrane Proteins Immediately after Invasion. In : *Eukaryotic Cell*. 2005. Vol. 4, n° 1, p. 221-224. DOI 10.1128/EC.4.1.221-224.2005.
- FEAGA, W.P., 1997. Wry neck in rabbits. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1997. Vol. 210, n° 4, p. 480–480.
- FELCHLE, L.M. et SIGLER, R.L., 2002. Phacoemulsification for the management of *Encephalitozoon cuniculi*-induced phacoclastic uveitis in a rabbit. In : *Veterinary Ophthalmology*. 2002. Vol. 5, n° 3, p. 211-215. DOI 10.1046/j.1463-5224.2002.00240.x.
- FINDLEY, A.M., WEIDNER, E.H., CARMAN, K.R., et al., 2005. Role of the posterior vacuole in *Spraguea lophii* (Microsporidia) spore hatching. In : *Folia Parasitologica*. 2005. Vol. 52, n° 1, p. 111-117. DOI 10.14411/fp.2005.014.
- FISCHER, J., TRAN, D., JUNEAU, R., et al., 2008. Kinetics of *Encephalitozoon* spp. infection of human macrophages. In : *The Journal of parasitology*. 2008. Vol. 94, n° 1, p. 169–175.
- FISHER, P.G. et CARPENTER, J.W., 2012. Neurologic and musculoskeletal diseases. In : *Ferrets, Rabbits, and Rodents*. S.l. : WB Saunders. p. 245-256.
- FLATT, R.E. et JACKSON, S.J., 1970. Renal nosematosis in young rabbits. In : *Pathologia veterinaria*. 1970. Vol. 7, n° 6, p. 492-497. DOI 10.1177/030098587000700603.
- FRANSSSEN, F.F., LUMEIJ, J.T. et VAN KNAPEN, F., 1995. Susceptibility of *Encephalitozoon cuniculi* to several drugs in vitro. In : *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995. Vol. 39, n° 6, p. 1265-1268. DOI 10.1128/AAC.39.6.1265.

- FRANZEN, C., 2004. Microsporidia: how can they invade other cells? In : *Trends in Parasitology*. 2004. Vol. 20, n° 6, p. 275-279. DOI 10.1016/j.pt.2004.04.009.
- FRANZEN, C., HARTMANN, P. et SALZBERGER, B., 2005. Cytokine and nitric oxide responses of monocyte-derived human macrophages to microsporidian spores. In : *Experimental parasitology*. 2005. Vol. 109, n° 1, p. 1–6.
- FRANZEN, C., MÜLLER, A., HARTMANN, P., et al., 2005. Cell invasion and intracellular fate of *Encephalitozoon cuniculi* (Microsporidia). In : *Parasitology*. 2005. Vol. 130, n° 3, p. 285-292. DOI 10.1017/S003118200400633X.
- FRIXIONE, E., RUIZ, L., SANTILLÁN, M., et al., 1992. Dynamics of polar filament discharge and sporoplasm expulsion by microsporidian spores. In : *Cell Motility*. 1992. Vol. 22, n° 1, p. 38-50. DOI 10.1002/cm.970220105.
- FUENTEALBA, I.C., MAHONEY, N.T., SHADDUCK, J.A., et al., 1992. Hepatic lesions in rabbits infected with *Encephalitozoon cuniculi* administered per rectum. In : *Veterinary Pathology*. 1992. Vol. 29, n° 6, p. 536-540. DOI 10.1177/030098589202900608.
- FURUOKA, H., SATO, H., KUBO, M., et al., 2003. Neuropathological observation of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) affected with raccoon roundworm (*Baylisascaris procyonis*) larva migrans in Japan. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. 2003. Vol. 65, n° 6, p. 695-699. DOI 10.1292/jvms.65.695.
- FURUYA, K., ASAKURA, T., IGARASHI, M., et al., 2009. Microsporidian *Encephalitozoon cuniculi* antibodies in rabbit urine samples. In : *The Veterinary Record*. 2009. Vol. 165, p. 85-86.
- GERMOT, A., PHILIPPE, H. et GUYADER, H.L., 1997. Evidence for loss of mitochondria in Microsporidia from a mitochondrial-type HSP70 in *Nosema locustae*. In : *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1997. Vol. 87, p. 159-168.
- GHOSH, K. et WEISS, L.M., 2012. T cell response and persistence of the microsporidia. In : *FEMS Microbiology Reviews*. 2012. Vol. 36, n° 3, p. 748-760. DOI 10.1111/j.1574-6976.2011.00318.x.

- GILL, E.E. et FAST, N.M., 2006. Assessing the microsporidia-fungi relationship: Combined phylogenetic analysis of eight genes. In : *Gene*. juin 2006. Vol. 375, p. 103-109. DOI 10.1016/j.gene.2006.02.023.
- GIORDANO, C., WEIGT, A., VERCELLI, A., et al., 2005. Immunohistochemical identification of *Encephalitozoon cuniculi* in phacoclastic uveitis in four rabbits. In : *Veterinary Ophthalmology*. 2005. Vol. 8, n° 4, p. 271-275. DOI 10.1111/j.1463-5224.2005.00394.x.
- GRAHAM, J.E., GARNER, M.M. et REAVILL, D.R., 2014. Benzimidazole toxicosis in rabbits: 13 Cases (2003 to 2011). In : *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2014. Vol. 23, n° 2, p. 188-195. DOI 10.1053/j.jepm.2014.02.012.
- GREST, P., ALBICKER, P., HOELZLE, L., et al., 2002. Herpes Simplex Encephalitis in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). In : *Journal of Comparative Pathology*. mai 2002. Vol. 126, n° 4, p. 308-311. DOI 10.1053/j.jcpa.2002.0548.
- GRUBER, A., PAKOZDY, A., WEISSENBOCK, H., et al., 2009. A retrospective study of neurological disease in 118 rabbits. In : *Journal of Comparative Pathology*. 1 janvier 2009. Vol. 140, n° 1, p. 31-37. DOI 10.1016/j.jcpa.2008.09.009.
- GWON, A., GRUBER, L., MANTRAS, C., et al., 1993. Lens regeneration in New Zealand albino rabbits after endocapsular cataract extraction. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1993. Vol. 34, n° 6, p. 2124-2129.
- GWON, A.E., 1990. A histologic study of lens regeneration in aphakic rabbits. In : *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1990. Vol. 31, n° 3, p. 540-547.
- HARCOURT-BROWN, F., 2008. *Textbook of rabbit medicine*. Edinburgh : Butterworth-Heinemann. ISBN 978-0-7506-4002-2.
- HARCOURT-BROWN, F.M., 2004. *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits. In : *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 2004. Vol. 13, n° 2, p. 86-93. DOI 10.1053/j.saep.2004.01.004.
- HARCOURT-BROWN, F.M. et HOLLOWAY, H.K.R., 2003. *Encephalitozoon cuniculi* in pet rabbits. In : *Veterinary Record*. 2003. Vol. 152, p. 427-431.

- HEIN, J., FLOCK, U., SAUTER-LOUIS, C., et al., 2014. *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits in Germany: prevalence and sensitivity of antibody testing. In : *The Veterinary Record*. 5 avril 2014. Vol. 174, n° 14, p. 350. DOI 10.1136/vr.102126.
- HERMANEK, J., KOUDELA, B., KUCEROVA, Z., et al., 1993. Prophylactic and therapeutic immune reconstitution of SCID mice infected with *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Folia Parasitol.* 1993. Vol. 40, p. 287–291.
- HIRT, R.P., HEALY, B., VOSSBRINCK, C.R., et al., 1997. A mitochondrial Hsp70 orthologue in *Vairimorpha necatrix*: molecular evidence that microsporidia once contained mitochondria. In : *Current Biology*. 1997. Vol. 7, n° 12, p. 995-998. DOI 10.1016/S0960-9822(06)00420-9.
- HUNT, R.D., KING, N.W. et FOSTER, H.L., 1972. Encephalitozoonosis: evidence for vertical transmission. In : *Journal of Infectious Diseases*. 1972. Vol. 126, n° 2, p. 212-214. DOI 10.1093/infdis/126.2.212.
- IGNATIUS, R., HENSCHER, S., LIESENFELD, O., et al., 1997. Comparative evaluation of modified trichrome and Uvitex 2B stains for detection of low numbers of microsporidial spores in stool specimens. In : *Journal of Clinical Microbiology*. 1997. Vol. 35, n° 9, p. 2266-2269.
- JASS, A., MATIASEK, K., HENKE, J., et al., 2008. Analysis of cerebrospinal fluid in healthy rabbits and rabbits with clinically suspected encephalitozoonosis. In : *The Veterinary Record*. 10 mai 2008. Vol. 162, n° 19, p. 618-622.
- JEKLOVA, E., JEKL, V., KOVARCIK, K., et al., 2010. Usefulness of detection of specific IgM and IgG antibodies for diagnosis of clinical encephalitozoonosis in pet rabbits. In : *Veterinary Parasitology*. 28 mai 2010. Vol. 170, n° 1, p. 143-148. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.01.029.
- JEKLOVA, E., LEVA, L., JAGLIC, Z., et al., 2008. Dexamethasone-induced immunosuppression: a rabbit model. In : *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2008. Vol. 122, n° 3, p. 231-240. DOI 10.1016/j.vetimm.2007.11.011.

- JEKLOVA, E., LEVA, L., KOVARCIK, K., et al., 2010. Experimental oral and ocular *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits. In : *Parasitology*. 2010. Vol. 137, n° 12, p. 1749-1757. DOI 10.1017/S0031182010000648.
- JOHNSTON, M.S., 2008. Clinical toxicoses of domestic rabbits. In : *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2008. Vol. 11, n° 2, p. 315–326.
- JORDAN, C.N., 2005. *Encephalitozoon cuniculi: Diagnostic test and methods of inactivation*. Thèse de Doctorat. S.I. : Virginia Tech.
- JORDAN, C.N., DICRISTINA, J.A. et LINDSAY, D.S., 2006. Activity of bleach, ethanol and two commercial disinfectants against spores of *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Veterinary parasitology*. 2006. Vol. 136, n° 3-4, p. 343–346.
- JORDAN, C.N., ZAJAC, A.M. et LINDSAY, D.S., 2006. *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits. In : *Compendium on continuing education for the practising veterinarian - North America Edition*. 2006. Vol. 28, n° 2, p. 108-116.
- KATINKA, M.D., DUPRAT, S., CORNILLOT, E., et al., 2001. Genome sequence and gene compaction of the eukaryote parasite *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Nature*. 2001. Vol. 414, n° 6862, p. 450-453. DOI 10.1038/35106579.
- KATZWINKEL-WLADARSCH, S., DEPLAZES, P., WEBER, R., et al., 1997. Comparison of polymerase chain reaction with light microscopy for detection of microsporidia in clinical specimens. In : *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1997. Vol. 16, n° 1, p. 7-10. DOI 10.1007/BF01575111.
- KEEBLE, E., 2011. Encephalitozoonosis in rabbits - what we do and don't know. In : *In Practice*. 2011. Vol. 33, n° 9, p. 426-435. DOI 10.1136/inp.d6077.
- KEELING, P., 2009. Five Questions about Microsporidia. In : MADHANI, Hiten D. (éd.), *PLoS Pathogens*. 2009. Vol. 5, n° 9, p. 1-3. DOI 10.1371/journal.ppat.1000489.
- KERN, T.J., 1997. Rabbit and rodent ophthalmology. In : *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 1997. Vol. 6, n° 3, p. 138-145. DOI 10.1016/S1055-937X(97)80021-7.

- KHAN, I.A. et DIDIER, E.S., 2004. Insights into the immune responses to microsporidia. In : *Opportunistic infections: toxoplasma, sarcocystis, and microsporidia*. S.l. : Springer. p. 135–157.
- KHAN, I.A. et MORETTO, M., 1999. Role of gamma interferon in cellular immune response against murine *Encephalitozoon cuniculi* infection. In : *Infection and immunity*. 1999. Vol. 67, n° 4, p. 1887–1893.
- KHAN, I.A., MORETTO, M. et WEISS, L.M., 2001. Immune response to *Encephalitozoon cuniculi* infection. In : *Microbes and Infection*. 2001. Vol. 3, n° 5, p. 401-405. DOI 10.1016/S1286-4579(01)01397-1.
- KHAN, I.A., SCHWARTZMAN, J.D., KASPER, L.H., et al., 1999. CD8+ CTLs are essential for protective immunity against *Encephalitozoon cuniculi* infection. In : *The Journal of Immunology*. 1999. Vol. 162, n° 10, p. 6086–6091.
- KOTLER, D.P. et ORENSTEIN, J.M., 1998. Clinical syndromes associated with microsporidiosis. In : *Advances in Parasitology*. 1998. Vol. 40, p. 321-349.
- KOUDELA, B., VITOVEC, J., KUCEROVA, Z., et al., 1993. The severe combined immunodeficient mouse as a model for *Encephalitozoon cuniculi* microsporidiosis. In : *Folia Parasitologica*. 1993.
- KUNSTÝR, I. et NAUMANN, S., 1985. Head tilt in rabbits caused by pasteurellosis and encephalitozoonosis. In : *Laboratory Animals*. juillet 1985. Vol. 19, n° 3, p. 208-213. DOI 10.1258/002367785780893548.
- KÜNZEL, F. et FISHER, P.G., 2018. Clinical signs, diagnosis, and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits. In : *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 2018. Vol. 21, n° 1, p. 69-82. DOI 10.1016/j.cvex.2017.08.002.
- KÜNZEL, F., GRUBER, A., TICHY, A., et al., 2008. Clinical symptoms and diagnosis of encephalitozoonosis in pet rabbits. In : *Veterinary Parasitology*. 14 février 2008. Vol. 151, n° 2-4, p. 115-124. DOI 10.1016/j.vetpar.2007.11.005.
- KÜNZEL, F. et JOACHIM, A., 2010. Encephalitozoonosis in rabbits. In : *Parasitology Research*. janvier 2010. Vol. 106, n° 2, p. 299-309. DOI 10.1007/s00436-009-1679-3.

- KÜNZEL, F., PESCHKE, R., TICHY, A., et al., 2014. Comparison of an indirect fluorescent antibody test with Western blot for the detection of serum antibodies against *Encephalitozoon cuniculi* in cats. In : *Parasitology research*. 2014. Vol. 113, n° 12, p. 4457–4462.
- LALLO, M.A., SANTOS, M.J. dos et BONDAN, E.F., 2002. Experimental *Encephalitozoon cuniculi* infection in dexamethasone-immunosuppressed mice. In : *Revista de saude publica*. 2002. Vol. 36, n° 5, p. 621–626.
- LANTERNIER, F., BOUTBOUL, D., MENOTTI, J., et al., 2009. Microsporidiosis in solid organ transplant recipients: two *Enterocytozoon bieneusi* cases and review. In : *Transplant Infectious Disease*. 2009. Vol. 11, n° 1, p. 83-88. DOI 10.1111/j.1399-3062.2008.00347.x.
- LATNEY, L., NICOLE R. WYRE, N. et CHARLES BRADLEY, C., 2014. *Encephalitozoon cuniculi* in pet rabbits: diagnosis and optimal management. In : *Veterinary Medicine: Research and Reports*. novembre 2014. p. 169. DOI 10.2147/VMRR.S49842.
- LEE, S., HUEN, S., NISHIO, H., et al., 2011. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. In : *Journal of the American Society of Nephrology*. Février 2011. Vol. 22, n° 2, p. 317-326. DOI 10.1681/ASN.2009060615.
- LEE, S.C. et HEITMAN, J., 2017. Dynamics of parasitophorous vacuoles formed by the microsporidian pathogen *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Fungal Genetics and Biology*. 2017. Vol. 107, p. 20-23. DOI 10.1016/j.fgb.2017.07.006.
- LEITCH, G.J., HE, Q., WALLACE, S., et al., 1993. Inhibition of the spore polar filament extrusion of the microsporidium, *Encephalitozoon hellem*, isolated from an AIDS patient. In : *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1993. Vol. 40, n° 6, p. 711–717.
- LEITCH, G.J., SCANLON, M., VISVESVARA, G.S., et al., 1995. Calcium and hydrogen ion concentrations in the parasitophorous vacuoles of epithelial cells infected with the microsporidian *Encephalitozoon hellem*. In : *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1995. Vol. 42, n° 5, p. 445–451.
- LIN, M.T. et LIN, S.-Z., 1992. Cerebral ischemia is the main cause for the onset of heat stroke syndrome in rabbits. In : *Experientia*. 1992. Vol. 48, n° 3, p. 225–227.

- LINSART, A., 2012. Conduite à tenir devant un syndrome vestibulaire chez le lapin. In : *PratiqueVet.* 2012. Vol. 47, p. 240-243.
- LOM, J. et VAVRA, J., 1963. *The mode of sporoplasm extrusion in microsporidian spores.* S.l. : s.n.
- LONARDI, C., GRILLI, G., FERRAZZI, V., et al., 2012. Serological survey of *Encephalitozoon cuniculi* infection in commercially reared rabbit does in Northern Italy. In : *Research in Veterinary Science.* 2012. Vol. 94, n° 2, p. 295-298. DOI 10.1016/j.rvsc.2012.09.020.
- LYNGSET, A., 1980. A survey of serum antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in breeding rabbits and their young. In : *Laboratory animal science.* 1980. Vol. 30, n° 3, p. 558–561.
- MAESTRINI, G., RICCI, E., CANTILE, C., et al., 2017. *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits: Serological screening and histopathological findings. In : *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases.* 2017. Vol. 50, p. 54-57. DOI 10.1016/j.cimid.2016.11.012.
- MATHIS, A., WEBER, R. et DEPLAZES, P., 2005. Zoonotic potential of the microsporidia. In : *Clinical Microbiology Reviews.* 2005. Vol. 18, n° 3, p. 423-445. DOI 10.1128/CMR.18.3.423-445.2005.
- MENG, Q.-F., WANG, Wei-Lin, NI, X.-T., et al., 2015. Seroprevalence of *Encephalitozoon cuniculi* and *Toxoplasma gondii* in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in China. In : *The Korean Journal of Parasitology.* 2015. Vol. 53, n° 6, p. 759-763. DOI 10.3347/kjp.2015.53.6.759.
- MEREDITH, A.L. et RICHARDSON, J., 2015. Neurological diseases of rabbits and rodents. In : *Journal of Exotic Pet Medicine.* janvier 2015. Vol. 24, n° 1, p. 21-33. DOI 10.1053/j.jepm.2014.12.007.
- MEYER-BRECKWOLDT, A., 1996. Epidemiologische und klinische Untersuchungen zur Encephalitozoonose beim Zwergkaninchen (Encephalitozoonosis in Dwarf Rabbits).
- MONAGHAN, S.R., KENT, M.L., WATRAL, V.G., et al., 2009. Animal cell cultures in microsporidial research: their general roles and their specific use for fish microsporidia. In : *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal.* 2009. Vol. 45, n° 3-4, p. 135.

- MORETTO, M., DURELL, B., SCHWARTZMAN, J.D., et al., 2001. $\gamma\delta$ T cell-deficient mice have a down-regulated CD8 + T cell immune response against *Encephalitozoon cuniculi* infection. In : *The Journal of Immunology*. 2001. Vol. 166, n° 12, p. 7389-7397. DOI 10.4049/jimmunol.166.12.7389.
- MORETTO, M.M., WEISS, L.M., COMBE, C.L., et al., 2007. IFN- γ -producing dendritic cells are important for priming of gut intraepithelial lymphocyte response against intracellular parasitic infection. In : *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 179, n° 4, p. 2485–2492.
- MÜLLER, K., FUCHS, W., HEBLINSKI, N., et al., 2009. Encephalitis in a rabbit caused by human herpesvirus-1. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juillet 2009. Vol. 235, n° 1, p. 66-69. DOI 10.2460/javma.235.1.66.
- NAST, R., MIDDLETON, D.M. et WHEELER, C.L., 1996. Generalized encephalitozoonosis in a Jersey wooly rabbit. In : *Canadian Veterinary Journal*. 1996. Vol. 37, p. 303-305.
- NEUMAYEROVÁ, H., JURÁNKOVÁ, J., JEKLOVÁ, E., et al., 2014. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits from different farming systems. In : *Veterinary Parasitology*. 2014. Vol. 204, n° 3-4, p. 184-190. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.04.020.
- NEVÁREZ-GARZA, A.M., CASTILLO-VELÁZQUEZ, U., SOTO-DOMÍNGUEZ, A., et al., 2018. Quantitative analysis of TNF- α , IL-4, and IL-10 expression, nitric oxide response, and apoptosis in *Encephalitozoon cuniculi*-infected rabbits. In : *Developmental & Comparative Immunology*. 2018. Vol. 81, p. 235-243. DOI 10.1016/j.dci.2017.12.004.
- OGLESBEE, B.L., 2011. *Blackwell's five-minute veterinary consult : small mammal*. 2nd ed. Chichester, West Sussex : Wiley-Blackwell. Five minute veterinary consult. ISBN 978-0-8138-2018-7.
- OMBROUCK, A., GNERAGBE, T., CHARLOTTE, F., et al., 1996. Experimental model for human intestinal microsporidiosis in interferon gamma receptor knockout mice infected by *Encephalitozoon intestinalis*. In : *Parasite immunology*. 1996. Vol. 18, n° 8, p. 387–392.
- ORLIK, J., BÖTTCHER, K., GROß, U., et al., 2010. Germination of phagocytosed *E. cuniculi* spores does not significantly contribute to parasitophorous vacuole formation in J774 cells.

- In : *Parasitology Research*. 2010. Vol. 106, n° 3, p. 753-755. DOI 10.1007/s00436-010-1736-y.
- OZKAN, O., KARAGOZ, A. et KOCAK, N., 2019. First molecular evidence of ocular transmission of *Encephalitozoonosis* during the intrauterine period in rabbits. In : *Parasitology International*. 2019. Vol. 71, p. 1-4. DOI 10.1016/j.parint.2019.03.006.
- PAKES, S.P., SHADDUCK, J.A. et CALI, A., 1975. Fine structure of *Encephalitozoon cuniculi* from rabbits, mice and hamsters. In : *The Journal of Protozoology*. 1975. Vol. 22, n° 4, p. 481-488. DOI 10.1111/j.1550-7408.1975.tb05213.x.
- PAKES, S.P., SHADDUCK, J.A., FELDMAN, D.B., et al., 1984. Comparison of tests for the diagnosis of spontaneous encephalitozoonosis in rabbits. In : *Laboratory animal science*. 1984. Vol. 34, n° 4, p. 356–359.
- PAN, Y., WANG, S., LIU, X., et al., 2015. Seroprevalence of *Encephalitozoon cuniculi* in humans and rabbits in China. In : *Iran J Parasitol*. 2015. Vol. 10, n° 2, p. 290-295.
- PEUVEL, I., PEYRET, P., MÉTÉNIER, G., et al., 2002. The microsporidian polar tube: evidence for a third polar tube protein (PTP3) in *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2002. Vol. 122, n° 1, p. 69-80. DOI 10.1016/S0166-6851(02)00073-7.
- QUINTON, J., 2008. L'encephalitozoonose du lapin. In : *L'essentiel*. 2008. n° 90, p. 20-22.
- RAMSHAW, I.A., RAMSAY, A.J., KARUPIAH, G., et al., 1997. Cytokines and immunity to viral infections. In : *Immunological reviews*. 1997. Vol. 159, n° 1, p. 119–135.
- RINDER, H., JANITSCHKE, K., CK, H.A., et al., 1998. Blinded, externally controlled multicenter evaluation of light microscopy and PCR for detection of microsporidia in stool specimens. In : *Journal of Clinical Microbiology*. 1998. Vol. 36, n° 6, p. 5.
- RODRÍGUEZ-TOVAR, L.E., VILLARREAL-MARROQUÍN, A., NEVÁREZ-GARZA, A.M., et al., 2017. Histochemical study of *Encephalitozoon cuniculi* spores in the kidneys of naturally infected New Zealand rabbits. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. mai 2017. Vol. 29, n° 3, p. 269-277. DOI 10.1177/1040638716668559.

- RÖNNEBÄUMER, K., GROSS, U. et BOHNE, W., 2008. The nascent parasitophorous vacuole membrane of *Encephalitozoon cuniculi* is formed by host cell lipids and contains pores which allow nutrient uptake. In : *Eukaryotic Cell*. 2008. Vol. 7, n° 6, p. 1001-1008. DOI 10.1128/EC.00004-08.
- RONOT, P., 2014. Le syndrome vestibulaire en questions. In : *Le magazine de l'association Marguerite & Cie*. 2014. p. 8-14.
- ROSENBLUM, C., DENGLER, R.E. et GEOFFROY, R.F., 1967. Ocular absorption of dexamethasone phosphate disodium by the rabbit. In : *Archives of Ophthalmology*. 1967. Vol. 77, n° 2, p. 234–237.
- SAK, B., SALAT, J., HORKA, H., et al., 2006. Antibodies enhance the protective effect of CD4+ T lymphocytes in SCID mice perorally infected with *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Parasite immunology*. 2006. Vol. 28, n° 3, p. 95–99.
- SALÁT, J., HORKÁ, H., SAK, B., et al., 2006. Pure CD4+ T lymphocytes fail to protect perorally infected SCID mice from lethal microsporidiosis caused by *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Parasitology research*. 2006. Vol. 99, n° 6, p. 682–686.
- SANCHEZ, R.F., EVERSON, R., HEDLEY, J., et al., 2018. Rabbits with naturally occurring cataracts referred for phacoemulsification and intraocular lens implantation: a preliminary study of 12 cases. In : *Veterinary Ophthalmology*. 2018. Vol. 21, n° 4, p. 399-412. DOI 10.1111/vop.12525.
- SANTANIELLO, A., DIPINETO, L., RINALDI, L., et al., 2009. Serological survey of *Encephalitozoon cuniculi* in farm rabbits in Italy. In : *Research in veterinary science*. 2009. Vol. 87, n° 1, p. 67–69.
- SCANLON, M., LEITCH, G.J., VISVESVARA, G.S., et al., 2004. Relationship between the host cell mitochondria and the parasitophorous vacuole in cells infected with *Encephalitozoon* microsporidia. In : *The Journal of Eukaryotic Microbiology*. 2004. Vol. 51, n° 1, p. 81-87. DOI 10.1111/j.1550-7408.2004.tb00166.x.
- SCANLON, M., SHAW, A.P., ZHOU, C.J., et al., 2000. Infection by microsporidia disrupts the host cell cycle. In : *The Journal of Eukaryotic Microbiology*. 2000. Vol. 47, n° 6, p. 525-531. DOI 10.1111/j.1550-7408.2000.tb00085.x.

- SCHMIDT, E.C. et SHADDUCK, J.A., 1983. Murine encephalitozoonosis model for studying the host-parasite relationship of a chronic infection. In : *Infection and Immunity*. 1983. Vol. 40, n° 3, p. 936–942.
- SCHMIDT, E.C. et SHADDUCK, J.A., 1984. Mechanisms of resistance to the intracellular protozoan *Encephalitozoon cuniculi* in mice. In : *The Journal of Immunology*. 1984. Vol. 133, n° 5, p. 2712-2719.
- SHADDUCK, J.A., WATSON, W.T., PAKES, S.P., et al., 1979. Animal Infectivity of *Encephalitozoon cuniculi*. In : *The Journal of Parasitology*. 1979. Vol. 65, n° 1, p. 123. DOI 10.2307/3280216.
- SHIN, J.-C., KIM, D.-G., KIM, S.-H., et al., 2014. Seroprevalence of *Encephalitozoon cuniculi* in pet rabbits in Korea. In : *The Korean Journal of Parasitology*. 2014. Vol. 52, n° 3, p. 321-323. DOI 10.3347/kjp.2014.52.3.321.
- SIEG, J., HEIN, J., JASS, A., et al., 2012. Clinical evaluation of therapeutic success in rabbits with suspected encephalitozoonosis. In : *Veterinary Parasitology*. 8 juin 2012. Vol. 187, n° 1-2, p. 328-332. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.12.014.
- SKEEN, M.J. et ZIEGLER, H.K., 1993. Intercellular interactions and cytokine responsiveness of peritoneal alpha/beta and gamma/delta T cells from *Listeria*-infected mice: synergistic effects of interleukin 1 and 7 on gamma/delta T cells. In : *Journal of Experimental Medicine*. 1993. Vol. 178, n° 3, p. 985–996.
- SMITH, K.A., 1988. Interleukin-2: inception, impact, and implications. In : *Science*. 1988. Vol. 240, n° 4856, p. 1169–1176.
- SNOWDEN, K., LOGAN, K. et DIDIER, E.S., 1999. *Encephalitozoon cuniculi* Strain III is a cause of encephalitozoonosis in both humans and dogs. In : *The Journal of Infectious Diseases*. 1999. Vol. 180, n° 6, p. 2086-2088. DOI 10.1086/315154.
- SNOWDEN, K.F., LEWIS, B.C., HOFFMAN, J., et al., 2009. *Encephalitozoon cuniculi* infections in dogs: a case series. In : *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2009. Vol. 45, n° 5, p. 225-231. DOI 10.5326/0450225.

- SPRAGUE, V. et VERNICK, S.H., 1971. The ultrastructure of *Encephalitozoon cuniculi* (Microsporida, Nosematidae) and its taxonomic significance. In : *The Journal of Protozoology*. 1971. Vol. 18, n° 4, p. 560-569. DOI 10.1111/j.1550-7408.1971.tb03376.x.
- SUTER, C., MULDER-DOBLIES, U.U., DEPLAZES, P., et al., 2001. Prevention and treatment of *Encephalitozoon cuniculi* infection in rabbits with fenbendazole. In : *Veterinary Record*. 14 avril 2001. Vol. 148, n° 15, p. 478-480. DOI 10.1136/vr.148.15.478.
- TALABANI, H., SARFATI, C., PILLEBOUT, E., et al., 2010. Disseminated infection with a new genovar of *Encephalitozoon cuniculi* in a renal transplant recipient. In : *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. Vol. 48, n° 7, p. 2651-2653. DOI 10.1128/JCM.02539-09.
- TEE, K.-Y., KAO, J.-P., CHIU, H.-Y., et al., 2011. Serological survey for antibodies to *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits in Taiwan. In : *Veterinary Parasitology*. 2011. Vol. 183, n° 1-2, p. 68-71. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.06.011.
- THOMARAT, F., VIVARÈS, C.P. et GOUY, M., 2004. Phylogenetic analysis of the complete genome sequence of *Encephalitozoon cuniculi* supports the fungal origin of microsporidia and reveals a high frequency of fast-evolving genes. In : *Journal of Molecular Evolution*. décembre 2004. Vol. 59, n° 6, p. 780-791. DOI 10.1007/s00239-004-2673-0.
- THOMAS, W.B., 2000. Vestibular Dysfunction. In : *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2000. Vol. 30, n° 1, p. 227-249. DOI 10.1016/S0195-5616(00)50011-4.
- TSAOUSIS, A.D., KUNJI, E.R.S., GOLDBERG, A.V., et al., 2008. A novel route for ATP acquisition by the remnant mitochondria of *Encephalitozoon cuniculi*. In : *Nature*. 2008. Vol. 453, n° 7194, p. 553-556. DOI 10.1038/nature06903.
- UNDEEN, A.H. et VANDER MEER, R.K., 1994. Conversion of intrasporal trehalose into reducing sugars during germination of *Nosema algerae* (Protista: Microspora) spores: a quantitative study. In : *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1994. Vol. 41, n° 2, p. 129-132. DOI 10.1111/j.1550-7408.1994.tb01485.x.
- VALENCAKOVA, A., BALENT, P., PETROVOVA, E., et al., 2008. Encephalitozoonosis in household pet Nederland Dwarf rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). In : *Veterinary Parasitology*. 2008. Vol. 153, n° 3-4, p. 265-269. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.01.047.

- VAN DELLEN, A.F., STEWART, C.G. et BOTHA, W.S., 1989. Studies of encephalitozoonosis in vervet monkeys (*Cercopithecus pygerythrus*) orally inoculated with spores of *Encephalitozoon cuniculi* isolated from dogs (*Canis familiaris*). In : *Journal of Veterinary Research*. 1989. Vol. 56, p. 1-22.
- WALLER, T., 1979. Sensitivity of *Encephalitozoon Cuniculi* to various temperatures, disinfectants and drugs. In : *Laboratory Animals*. 1979. Vol. 13, n° 3, p. 227-230. DOI 10.1258/002367779780937753.
- WALLER, T., MOREIN, B. et FABIANSSON, E., 1978. Humoral immune response to infection with *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits. In : *Laboratory Animals*. 1978. Vol. 12, n° 3, p. 145-148. DOI 10.1258/002367778780936331.
- WALSH, C.M., MATLOUBIAN, M., LIU, C.-C., et al., 1994. Immune function in mice lacking the perforin gene. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994. Vol. 91, n° 23, p. 10854–10858.
- WANG, S., YAO, Z., LI, L., et al., 2018. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Encephalitozoon cuniculi* among domestic rabbits in central China. In : *Parasite*. 2018. Vol. 25, n° 9, p. 1-7. DOI 10.1051/parasite/2018010.
- WASSON, K. et PEPPER, R.L., 2000. Mammalian Microsporidiosis. In : *Veterinary Pathology*. 2000. Vol. 37, n° 2, p. 113-128. DOI 10.1354/vp.37-2-113.
- WEBER, R., SCHWARTZ, D.A. et DEPLAZES, P., 1999. Laboratory diagnosis of microsporidiosis. In : WITTNER et WEISS (éd.), *The Microsporidia and Microsporidiosis* [en ligne]. S.l. : American Society of Microbiology. p. 315-362.
- WEISSENBOCK, H., 1997. Naturally occurring Herpes Simplex encephalitis in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*).
- WICHER, V., BAUGHN, R.E., FUENTEALBA, C., et al., 1991. Enteric infection with an obligate intracellular parasite, *Encephalitozoon cuniculi*, in an experimental model. In : *Infection and Immunity*. 1991. Vol. 59, n° 7, p. 2225-2231.

- WILLIAMS, B.A.P., HAFERKAMP, I. et KEELING, P.J., 2008. An ADP/ATP-specific mitochondrial carrier protein in the microsporidian *Antonospora locustae*. In : *Journal of Molecular Biology*. 2008. Vol. 375, n° 5, p. 1249-1257. DOI 10.1016/j.jmb.2007.11.005.
- WILLIAMS, B.A.P., HIRT, R.P., LUCOCQ, J.M., et al., 2002. A mitochondrial remnant in the microsporidian *Trachipleistophora hominis*. In : *Nature*. 2002. Vol. 418, n° 6900, p. 865-869. DOI 10.1038/nature00949.
- WOLFER, J., GRAHN, B., TAYLOR, M., et al., 1995. Treatment of phacoclastic uveitis in the rabbit by phacoemulsification. In : *American College of Veterinary Ophthalmologists*. 1995.
- WOLFER, J., GRAHN, B., WILCOCK, B., et al., 1993. Phacoclastic uveitis in the rabbit. In : *Prog Vet Comp Ophthalmol*. 1993. Vol. 3, n° 3, p. 92–97.
- WRIGHT, J.H. et CRAIGHEAD, E.M., 1922. Infectious motor paralysis in young rabbits. In : *The Journal of Experimental Medicine*. 1922. Vol. 36, n° 1, p. 135-142.
- XU, Y. et WEISS, L.M., 2005. The microsporidian polar tube: A highly specialised invasion organelle. In : *International Journal for Parasitology*. 2005. Vol. 35, n° 9, p. 941-953. DOI 10.1016/j.ijpara.2005.04.003.

NOM : HOYEZ

PRENOM : MARIE

TITRE : Infection à *Encephalitozoon cuniculi* chez le lapin : synthèse bibliographique et état des connaissances

RESUME :

Encephalitozoon cuniculi est un parasite microsporidien présent dans le monde entier et ayant pour hôte principal le lapin. Ce pathogène peut néanmoins infecter de nombreux autres mammifères dont l'Homme.

Chez le lapin, une infection par ce parasite occasionne des expressions cliniques variées. Alors que certains sont asymptomatiques d'autres peuvent présenter, en association ou non, des symptômes neurologiques, rénaux ou une atteinte oculaire. Cette affection est fatale dans de nombreux cas.

Les outils diagnostiques à disposition des praticiens vétérinaires ne permettent pas de diagnostic de certitude mais peuvent s'avérer utiles dans la prophylaxie de l'infection, notamment en élevages ou en laboratoires.

Aucun protocole de traitement clair n'existe aujourd'hui. Ainsi, il est conseillé de mettre en place un traitement visant tout d'abord à réduire la charge parasitaire de l'hôte, à réduire l'inflammation tissulaire provoquée par le développement du parasite à l'origine des signes cliniques observés et enfin, lors d'atteinte neurologique, à mettre en place une physiothérapie visant à aider le lapin à récupérer ses fonctions vestibulaires. En cas d'atteinte oculaire, l'extraction du cristallin par phacoémulsification est actuellement le traitement de choix.

MOTS-CLES : *Encephalitozoon cuniculi*, microsporidie, lapin, parasitologie

TITLE : *Encephalitozoon cuniculi* in rabbits : bibliographical synthesis and state of art

SUMMARY :

Encephalitozoon cuniculi is a microsporidian parasite with worldwide distribution that infects rabbits preferentially. However, this pathogen can infect various species of mammals, including humans.

Rabbits infected by this parasite show various clinical disorders. Even if some of them do not present any symptom, others can show neurological or renal disorders or ocular lesions, associated or not. This disease can be lethal in many cases.

Available diagnostic tools for veterinary practitioners do not offer the possibility to make a definitive diagnosis but allow a better insight that can be useful to set up prophylactic measures, particularly in breeding farms or laboratories.

Nowadays, no clear treatment protocol has been established. Thus, treatment goals should include reduction of spore proliferation inside the host, reduction of spore-mediated inflammation causing the clinical disorders and management of severe neurological clinical signs by setting up a daily physiotherapy that will help the rabbit recovery its vestibular functions. To date, the surgical removal of the lens by phacoemulsification is considered as the treatment of choice for rabbits with ocular lesions caused by *Encephalitozoon cuniculi*.

KEY WORDS : *Encephalitozoon cuniculi*, microsporidia, rabbit, parasitology